

FACULTE DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1941

THESE

N° 219

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

par

LEMARIÉ Roland

Né le 10 Mai 1908, à Caulnes (Côtes-du-Nord)

SACCHARINE
ET
SUCRE

Président : M. TANON, Professeur.

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, Rue Deparcieux, 29

1941

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1941

THESE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

par

LEMARIÉ Roland

Né le 10 Mai 1908, à Caulnes (Côtes-du-Nord)

SACCHARINE
ET
SUCRE

Président : M. TANON, Professeur.

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, Rue Deparcleux, 29
1941



LE DOYEN... BAUDOUIN

I. — PROFESSEURS

Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI
Bactériologie	Robert DEBRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN
Pathologie médicale	PASTEUR-VALLERY- RADOT.
Pathologie chirurgicale	MONDOR.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	AUBERTIN.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LEVY-VALENSI.
Pathologie expérimentale et comparée	Henri BENARD.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
Clinique médicale	ABRAMI.
	FIESSINGER.
	LOEPER.
	RATHERY.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	LAIGNEL-LAVASTINE
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNEO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GREGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	VELTER.
Clinique urologique	CHEVASSU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	JEANNIN.
	LEVY-SOLAL.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	HARVIER.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre Duval.
Clinique propédeutique	M. VILLARET.
Clinique de la Tuberculose	TROISIER.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte ..	MATHIEU.
Clinique de cardiologie	LAUBRY.
Clinique de neuro-chirurgie	Clovis VINCENT.
Assistance Médico-sociale	N...
	HAZARD.
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	SANNIE.
	VERNE.

II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.		MM.	
AMELINE	Pathologie chirurgicale.	GIROUD	Histologie.
BARIETY	Pathologie médicale.	HAGUENAU	Pathologie médicale.
BERNARD (Etienne).	Pathologie médicale.	HALPHEN	Oto - rhino - laryngologie.
BESANÇON (Justin).	Hydrologie.	JOANNON	Hygiène.
BONNET	Bactériologie.	LACOMME	Obstétrique.
BOULANGER	Chimie.	LANTUEJOUL	Obstétrique.
BOULIN	Pathologie médicale.	LAVIER	Parasitologie.
BROUET	Pathologie médicale.	LELONG	Pathologie médicale.
BULLIARD	Histologie.	LEMAIRE	Pathologie expérimentale.
CACHERA	Pathologie médicale.	LENEGRE	Pathologie médicale.
CORDIER	Anatomie.	Mlle J. LEVY	Pharmacologie.
COSTE	Pathologie médicale.	MARCHAL	Pathologie médicale.
COUVELAIRE (Roger).	Urologie.	MENEGAUX	Pathologie chirurgicale.
DELARUE	Anatomie pathologique.	MOLLARET	Pathologie médicale.
DELAY	Pathologie médicale.	MOUQUIN	Pathologie médicale.
DEGREZ (H.)	Physique.	PATEL	Pathologie chirurgicale.
DESOILLE	Médecine légale.	PETIT - DUTAILLIS.	Pathologie chirurgicale.
DIGONNET	Obstétrique.	RENARD	Ophtalmologie.
DOGNON	Physique.	RICHET	Physiologie.
FEVRE	Pathologie chirurgicale.	SENEQUE	Pathologie chirurgicale.
FUNCK - BRENTANO.	Pathologie chirurgicale.	SICARD	Pathologie chirurgicale.
GALLIARD	Parasitologie.	SOULIE	Pathologie médicale.
GARCIN	Pathologie médicale.	SUREAU	Obstétrique.
Mlle GAUTHIER-VILLARS.	Anatomie pathologique.	TURPIN	Pathologie médicale.
DE GENNES	Pathologie médicale.	WILMOTH	Pathologie chirurgicale.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.		MM.	
ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.	HUGUENIN	Anatomie pathologique.
BUSQUET	Pharmacologie.	LE LORIER	Obstétrique.
CHAILLEY-BERT.	Physiologie.	NEVEU-LEMAIRE.	Parasitologie.
GUENIOT	Obstétrique.	PIEDELIEVRE	..Médecine légale.
HEITZ-BOYER	Pathologie chirurgicale.	VAUDESCAL	Obstétrique.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS
DE CLINIQUE ANNEXE
A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ALAJOUANINE ..	Clinique médicale	BASSET	Clinique chirurgicale
BRULE		BROCQ	
CATHALA		CADENAT	
CHABROL		FEY	
CHEVALLIER ..		GATELLIER	
DONZELOT		de GAUDART	
DUVOIR		d'ALLAINES ..	
GASTINEL		LEVEUF	
LAROCHE (G.) ..		MOULONGUET ..	
LIAN		MOURE	
MOREAU		QUENU	
SEZARY			
	MM.		
	EGALLE	Clinique obstétricale.	
	METZGER		
	PORTES		
	VIGNES		

V. — CHARGES DE COURS

CHAILLEY-BERT ,agrége	Education physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLE	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans des dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PERE, A MA MERE

à qui je dois tout

A MON FRERE JEAN, A MON FRERE BERNARD

A MA FAMILLE

A M. LE PROFESSEUR TANON

Professeur d'hygiène à la Faculté de Médecine de Paris

Membre de l'Académie de Médecine

Conseiller technique sanitaire

au Ministère de la Santé Publique

Inspecteur Général des Services Techniques

d'Hygiène à la Préfecture de Police

Vice-Président du Comité consultatif d'Hygiène

Professeur à l'Institut de Médecine Coloniale

et à l'Institut supérieur d'Hygiène

Officier de la Légion d'honneur

*qui m'a inspiré le sujet de cette
thèse et a bien voulu me faire
l'honneur d'accepter d'en prési-
der le Jury.*

A MES MAITRES

A M. LE DOCTEUR LOUIS CHENET

Professeur d'ophtalmologie et d'oto-rhino-laryngologie
à l'Ecole de Médecine de Rennes

Chef de service à l'Hôtel-Dieu de Rennes

Chevalier de la Légion d'honneur

*de qui j'eus l'avantage d'être
l'externe.*

INTRODUCTION

La question que nous nous proposons de traiter est celle de la substitution de la saccharine au sucre dans l'alimentation. En dehors de l'actualité, elle présente de l'intérêt, à cause de l'emploi de la saccharine chez les diabétiques, et en matière de fraude alimentaire.

Cette substitution pose de nombreux problèmes: ceux de la valeur alimentaire de la saccharine, de sa toxicité, de ses avantages ou inconvénients, ceci comparativement au sucre.

Nous verrons donc successivement:

I. — L'historique de la saccharine;

II. — Sa fabrication, ses propriétés physiques, chimiques, sels et formes commerciales, recherche et dosage.

III. — Ce qu'elle devient dans l'organisme.

IV. — Son action sur l'organisme en général, puis sur chaque fonction en particulier.

V. — Nous laisserons, pour ce chapitre, l'étude de son action expérimentale *in vitro* sur les fermentations digestives, en raison de ce fait que celles-ci sont différentes *in vivo*.

VI. — Son action sur les fermentations, les bactéries, les végétaux et la germination.

VII. — Nous examinerons les raisons des propriétés de la saccharine, et nous concluerons sur ses avantages et ses inconvénients.

VIII. — Le sucre: historique, consommation, fabrication, propriétés, place dans la ration alimentaire.

IX. — La réglementation en France et à l'étranger de la substitution de la saccharine au sucre dans l'alimentation.

X. — Ce qui nous semble pouvoir être fait pour la solution de cette question, principalement au cas d'une pénurie plus grande en sucre.

De cet ensemble, nous tirerons quelques conclusions pratiques limitées au problème de l'emploi de la saccharine dans l'alimentation.

I. — HISTORIQUE DE LA SACCHARINE

Quelques années avant 1879, un chimiste français, PELIGOT, avait remarqué dans des mélasses provenant de la préparation de l'acide glucique par action de la chaux sur une solution bouillante de glucose, la présence d'une substance complémentaire dont la formation semblait jeter quelque lumière sur la constitution des matières sucrées, peut-être aussi sur certains points de l'analyse des sucres commerciaux.

Ce nouveau corps était un hydrocarbure hydrogéné, de formule $C_6H_{10}O_5$, ayant la composition centésimale de l'amidon, stable, dextrogyre, se présentant sous la forme de prismes nets, que l'auteur de cette découverte avait d'abord pris pour des cristaux formés par l'acide glucique.

PELIGOT en fit étudier la forme cristalline et les propriétés optiques par DES CLOIZEAUX, et en définit lui-même la composition. Il distinguait du glucose ce dérivé des hydrates de carbone, parce qu'en présence de levure de bière il ne fermentait pas, parce qu'il n'avait pas de saveur sucrée, mais au contraire un arrière goût amer rappelant celui du sel de GLAUBER, parce qu'il ne réduisait pas la liqueur de FEHLING. PELIGOT essaya, sans succès, de transformer ce corps en sucre fermentescible, par ébullition avec l'acide sulfurique.

En annonçant, le 1^{er} décembre 1879, à l'Académie des Sciences l'existence de ce corps, PELIGOT proposa de le nommer saccharine.

A la même époque, d'autres produits dérivés des hydrates de carbone, et ayant avec eux la même analogie que la saccharine de Péligot, furent appelés ortho-saccharine de BERTHELOT, iso-saccharine de CURSIER, méta-saccharine de KILIANI. Ils avaient tous la composition centésimale de l'amidon.

L'existence du produit pour lequel devait prévaloir plus

tard le nom de saccharine avait été entrevue au cours de l'année 1879 par le chimiste WITTING.

Le produit en question fut isolé la même année aux Etats-Unis, à New-York, par FAHLBERG, professeur à Baltimore et IRA REMSEN, de Baltimore. Les premières publications à son sujet parurent dans le *Journal Américain de Chimie*.

Dès sa découverte, FAHLBERG eut l'idée d'en étendre le bénéfice à l'industrie, et l'écrivit. « L'industrie du sucre de fécule, éclore dans les Etats-Unis, dit-il, a contribué beaucoup à m'engager à poursuivre la fabrication de la saccharine, car je prévoyais que si parvenais à former, par son adjonction au sucre de fécule, un produit semblable sous le rapport du goût au sucre de canne, il y aurait là un grand progrès dans la fabrication des glucoses. Les fabriques de sucre de betteraves pourvues de chaudières à vide, de filtres-presses et de filtres à charbon, pourront continuer à fonctionner comme ci-devant : mais au lieu d'extraire de jus de betteraves impurs 10 à 20 % de sucre, elles transformeront en sucre de fécule 60 à 65 % des féculs tirées des espèces de grains les plus diverses. » Et FAHLBERG donna au nouveau produit, l'empruntant ainsi à la chimie française, le nom de saccharine.

Déjà, des pourparlers avaient eu lieu avec la maison allemande LIST, de Leipzig, qui prit le nom de FAHLBERG. LIST et Cie. Cette maison avait des usines dans la province de Saxe, sur l'Elbe, à Salbke-Westerhusen. Des brevets furent pris dans les différents pays.

Mais le prix de revient de la fabrication de la saccharine était encore élevé : 90 marks sur le lieu de production. Cependant ses fabricants cherchaient à la faire entrer dans l'usage courant.

En 1885, la saccharine fit son apparition à l'Exposition d'Anvers, dans une boutique de pâtissier dont la marchandise était édulcorée uniquement avec cette substance ; et, à la même époque à l'Exposition de Londres.

En Allemagne, les premières fraudes étaient découvertes dans toutes sortes de produits alimentaires. La présence en était constatée dans des jus de fruits, sirops, pâtisseries, liqueurs, par le Directeur du Laboratoire de Nuremberg, KAYSER. Dans ce pays, on vendait sous le nom de sucre de Cologne,

pour 25 centimes la livre, une matière jaunâtre solide constituée par des glucoses saccharinés.

A la même époque, en Suisse, une maison de Zurich, la maison SPRUNGLI, fabriquait du cacao sacchariné, en poudre, et qui, de plus, était dégraissé pour le rendre soluble.

A la fin de 1887, des fraudes étaient constatées en Belgique par BRUYLANTS, de Louvain, dans des bières, en plus grande proportion l'été.

L'année suivante, on introduisit la fraude en France, dans des vins de Champagne et des mélasses saccharinées, dont des échantillons furent apportés au Laboratoire Municipal de Paris.

En 1887 déjà, FAHLBERG avait proposé depuis un certain temps le mélange de glucose, de sucre d'amidon et de saccharine; il obtenait une composition qu'il appelait dextro-saccharine. En même temps qu'ils en développaient l'usage dans l'alimentation publique, les fabricants de la saccharine adressaient à des physiologistes et à des médecins connus d'Italie, d'Allemagne et d'Angleterre, des échantillons de leur produit, en leur demandant de l'étudier, de l'expérimenter et de leur délivrer des attestations d'innocuité de la saccharine.

Ainsi, le professeur A. Mosso, directeur du laboratoire de physiologie de l'Université royale de Turin, en avait reçu 400 gr. pour en étudier les propriétés physiologiques. Celui-ci chargea Vittorio ADUCCO et Ugolino Mosso de faire les recherches.

En Allemagne, LEYDEN qui en avait administré dans son service de la Charité à Berlin, à de nombreux sujets, en attestait l'innocuité dans une communication à la Société de Médecine de cette ville. STADELMANN l'expérimenta à la clinique d'Heidelberg. LUTZ l'employait dissoute dans l'alcool, ou mélangée à la mannite. STUTZER, SALKOWSKI, GERHARDT, POL-LATSCHEK, l'expérimentèrent.

En Angleterre, James LITTLE, président du Collège du Roi et de la Reine des physiciens d'Irlande, avait essayé la saccharine comme antiseptique urinaire dans les cystites chroniques, dès 1885.

De 1885 à 1888, avaient paru dans les journaux scientifiques américains, italiens et allemands, les premiers compte-rendus

et résultats des études cliniques et biologiques sur la saccharine. Leurs auteurs concluaient généralement à l'innocuité de cette substance; et, en juillet 1886, LEYDEN avait adressé à FAHLBERG, LIST et Cie, une attestation concluant dans ce sens. La saccharine était déjà inscrite au Codex allemand en 1888.

En 1886, FAHLBERG en avait révélé le mode de préparation, tenu secret jusque-là; et dans le *Moniteur Scientifique*, en France, un article indiqua le moyen de l'extraire du toluène.

En France, en 1887, bien que le sucre de Cologne semble avoir été déjà introduit dans l'Est, on ne trouvait pas encore de saccharine. FOURNIE, de Lyon, faisait depuis un an des efforts infructueux pour s'en procurer; il avait calculé que, malgré le prix alors relativement élevé de ce produit, son emploi pour l'édulcoration des sirops et médicaments des hôpitaux de Lyon réaliserait une économie de 27.500 francs par an.

En 1888, la saccharine, d'introduction récente en France, valait 135 francs le kilo. PAUL l'employait sous forme de petits pains de mannite et de saccharinate de soude. MERCIER préparait une saccharine sodique, et l'expérimentait avec REYNIER à l'hôpital Broussais. WORMS utilisait encore de la saccharine de fabrication anglaise.

Mais, le 10 avril 1888, à l'Académie de Médecine, WORMS qui avait conseillé à quatre diabétiques l'utilisation de la saccharine pour édulcorer leur café ou leur thé, rapportait que ceux-ci avaient présenté des troubles dyspeptiques.

Le 21 avril, le Ministre du Commerce et de l'Industrie priait le Comité consultatif d'Hygiène publique de lui indiquer si la substitution de la saccharine au sucre dans l'alimentation avait des inconvénients.

A la suite de cette instigation, les premières recherches officielles furent faites par une Commission nommée par le Comité consultatif d'Hygiène. Un rapport établi après études par trois de ses membres, BROUARDEL, POUCHET, OGIER, fut adopté, qui concluait à la proscription de la saccharine de l'alimentation, le 13 août 1888.

Entre temps, GIRARD, Directeur du Laboratoire Municipal de la Ville de Paris, qui avait constaté les premières fraudes en France, en avait informé le Préfet de Police. Celui-ci avait alerté le Conseil d'Hygiène et de Salubrité de la Seine, qui

avait nommé une Commission composée de DUJARDIN-BEAUMETZ, PELIGOT, JUNGLEISCH, RICHE, PROUST et GAUTIER. DUJARDIN-BEAUMETZ fit un rapport qui fut adopté: la saccharine y était reconnue comme médicament, mais non comme aliment ou comme pouvant entrer dans l'alimentation, à cause des dangers possibles pour la santé publique.

A l'Académie de Médecine, le 20 juillet, Constantin PAUL avait communiqué les résultats de ses expériences et de celles de KUGLER et MARFAN, et conclu au sujet des propriétés thérapeutiques de la saccharine et à l'innocuité pour la nutrition de son emploi aux doses habituelles.

Ainsi s'étaient développées, dans les divers pays d'Europe occidentale et centrale, les premières expérimentations et discussions au sujet de ce nouveau produit.

Des considérations d'ordre économique, en raison de la concurrence faite au sucre, ne tardèrent pas, d'ailleurs, à accroître l'importance de la question et à influencer sur les solutions qui y furent apportées.

La préoccupation des gouvernants, au sujet de l'usage de la saccharine dans l'alimentation publique, donna lieu presque partout, à la suite des premières études officielles, à des mesures législatives et administratives ayant le plus souvent pour but d'en prohiber l'importation, la fabrication et l'emploi pour l'alimentation,

La saccharine resta ainsi légalement confinée aux usages thérapeutiques. Le *British Medical Journal* publiait, en 1891, une liste de formules classiques où la saccharine remplace le sucre.

Sa fabrication ne tarda pas à se perfectionner. En 1893-1894, Prosper MONNET, fondateur et directeur des Usines du Rhône, mit au point, à l'usine de Saint-Fons, près de Lyon, une méthode plus simple que la méthode allemande, et donnant une saccharine plus pure: et il prépara un saccharinate de soude contenant 60 % de saccharine pure. En 1900, les Laboratoires Lumière, à Lyon, fabriquèrent le saccharinate d'ammonium (sucramine).

En dehors des usages thérapeutiques, la saccharine ressortit au domaine des fraudes. En 1899, on vendait en France un produit appelé sucre de cannes, qui ne contenait pas de sucre,

ni même de glucose, mais était constitué par une solution de saccharinate de soude dans la glycérine.

La question de l'emploi de la saccharine dans l'alimentation se posa de nouveau au cours de la guerre de 1914-1918. De nouvelles expériences de laboratoire furent faites, les réglementations changèrent, et c'est alors qu'eut lieu la grande expérience sur les masses que fut, de 1917 à 1920, la consommation de 200.000 kilogrammes de saccharine autorisée sous certaines conditions dans l'alimentation, en France.

La fabrication du sucre ayant de nouveau suffi aux besoins de l'approvisionnement, après la paix de 1919, la saccharine se trouva, en fait, abandonnée par les consommateurs, et de nouveau prohibée par la législation.

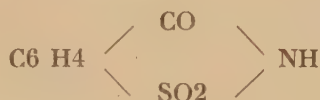
Il fallut la guerre de 1940 pour remettre à l'actualité la question de l'emploi de ce curieux produit chimique, qui existe d'ailleurs dans une plante du Brésil, d'où il serait trop coûteux de l'extraire, la source en étant très limitée.

II. — LA SACCHARINE

AU POINT DE VUE PHYSICO-CHIMIQUE

FAMILLE ET FORMULE. — La saccharine fait partie de la série aromatique. Elle dérive du toluène, hydrocarbure homologue supérieur de la benzine, que l'on retire des huiles légères du goudron de houille. D'où le nom de sucre de houille donné parfois à la saccharine.

Sa formule est la suivante:



Son poids moléculaire est 183,11.

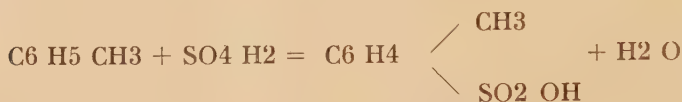
LA SACCHARINE ENTREVUE PAR WITTING. — L'existence de la saccharine avait été entrevue en 1879 par WITTING.

En étudiant les crésylsulfamides découverts par Anna WOLKOW, ce chimiste s'aperçut que l'oxydation du composé para par le bichromate de potasse et l'acide sulfurique donnait comme produit secondaire de la réaction une matière de saveur sucrée, fondant à 112°, pouvant se combiner avec le bisulfite de soude. Mais WITTING n'isola pas ce corps.

DECOUVERTE DE LA SACCHARINE. — La même année, Constantin FAHLBERG et Ira REMSEN observèrent, au cours d'un travail sur les mêmes composés, les crésylsulfamides, que l'oxydation de l'orthocrésylsulfamide produisait un corps de saveur extrêmement sucrée, peu soluble.

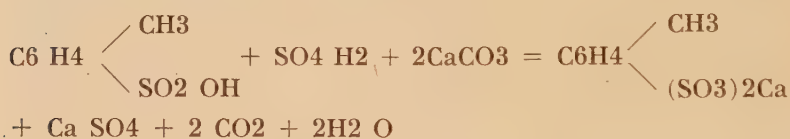
Ils l'isolèrent et mirent au point deux procédés de fabrication principaux.

PREPARATION DE LA SACCHARINE JUSQU'EN 1894. — 1^{er} procédé. — On traite le toluène à froid par l'acide sulfurique fumant, ou mieux, à chaud, au bain-marie, à une température inférieure à 100°, par l'acide sulfurique concentré.



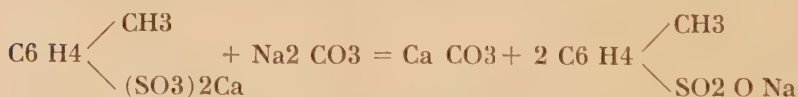
On obtient deux acides toluolsulfureux isomères, ortho et para, à parties à peu près égales.

Quand la réaction, faite en vases clos tournant sur des axes est terminée, on verse le mélange dans des vases en bois partiellement remplis d'eau froide. On sature l'excès d'acide sulfurique en agitant avec de la craie.



On a obtenu deux sels de chaux isomères, et du sulfate de chaux qui précipite. On sépare celui-ci au filtre-presse; on le lave à l'eau chaude; et on ajoute les eaux de lavage au liquide filtré.

On transforme ensuite les sels de chaux en sels de soude, en les traitant par le carbonate de sodium.

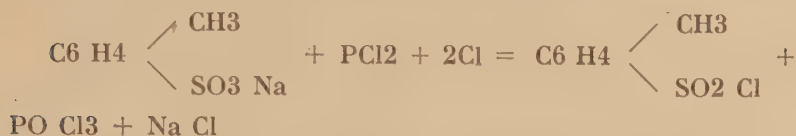


On obtient des sels de soude dissous, et du carbonate de chaux qui précipite. On sépare celui-ci au filtre-presse.

On évapore ensuite la solution contenant les sels de soude isomères, à l'air libre ou dans le vide. Et, lorsque la solidification devient possible, ce qu'on vérifie par des prises d'essai, on fait passer la solution des sels de soude dans des vases en bois ou en fer, où le produit se solidifie par refroidissement. On concasse les cristaux. On les dessèche ensuite avec soin à l'étuve.

On transforme ensuite les sels de soude en chlorures. Pour cela, dans des vases en fer étamé, refroidis par une circulation

d'eau, on traite par le protochlorure de phosphore, en présence d'un courant assez rapide de chlore sec.

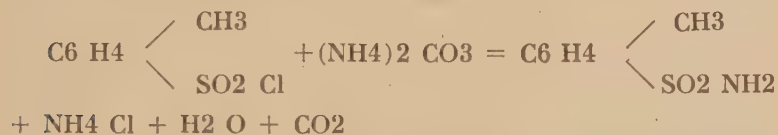


On obtient deux chlorures toluolsulfureux isomères, ortho et para, et de l'oxychlorure de phosphore qui est éliminé par distillation.

On refroidit fortement, mais lentement, dans l'appareil, le mélange des chlorures toluolsulfureux. Le parachlorure donne de larges cristaux. L'orthochlorure reste en solution.

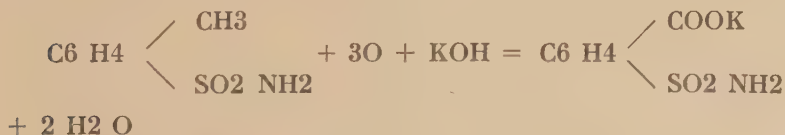
On le retire par centrifugation ou à l'essoreuse, et on le refroidit pour faire déposer tout le para. On lave le résidu critallisé pour en retirer complètement l'ortho-chlorure.

On traite l'orthochlorure liquide par le carbonate d'ammoniaque solide sous l'action de la vapeur ou par le gaz ammoniac.



On obtient de l'orthotoluolsulfamide, du chlorure d'ammonium, et un dégagement d'acide carbonique. On lave à l'eau l'orthotoluolsulfamide peu soluble pour en séparer le chlorure d'ammonium. On centrifuge pour éliminer le liquide.

On oxyde ensuite l'orthotoluolsulfamide par le permanganate de potasse, en solution diluée, en saturant au fur et à mesure, par un acide minéral, l'excès d'alcali produit par la décomposition du permanganate.



Dans cette réaction, la décomposition du permanganate de potasse donne de l'ammoniaque, dont il faut saturer l'excès

dans le liquide, au fur et à mesure par un acide minéral, surtout avant l'évaporation, sinon le sulfamidobenzoate formé se décomposerait en ammoniacque et orthosulfobenzoate; du carbonate alcalin; une précipitation de bioxyde de manganèse; et un orthosulfamidobenzoate de potasse.

On sépare par filtration l'orthosulfamidobenzoate. On le traite par un acide minéral qui le transforme en acide sulfamidobenzoïque. Celui-ci, aussitôt libre, se déshydrate et donne l'acide orthoanhydrosulfamidobenzoïque, ou saccharine.



2^e procédé. — Après la transformation du toluène par l'acide sulfurique en acide toluolsulfureux ortho et para, on oxyde le mélange de ces deux isomères, et on obtient les acides ortho et para-sulfobenzoïques.

On les transforme en sels de soude que l'on dessèche. On traite ensuite par un mélange de protochlorure de phosphore et de chaux, et on obtient les chlorures ortho et para.

On les traite par l'ammoniacque. Le dérivé para donne une diamide insoluble dans l'eau. L'ortho donne le sulfamidobenzoate d'ammonium, très soluble.

On le dissout dans l'eau, et on traite par l'acide sulfurique, qui précipite l'acide orthosulfamidobenzoïque, ou saccharine.

Pour des raisons chimiques, FAHLBERG et REMSEN donnèrent plus tard à ce corps le nom de sulfinide benzoïque.

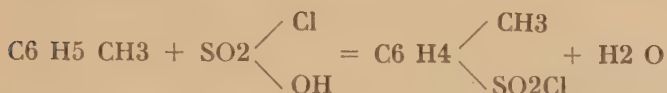
Impureté de cette saccharine. — SALKOWSKI prétendait que la saccharine obtenue par FAHLBERG était très impure, étant seulement un mélange de saccharine et d'acides ortho et para-sulfaminobenzoïques, qu'il y avait découverts.

Il avait analysé la saccharine du commerce, et trouvé qu'elle contenait tout au plus 50 % de saccharine pure.

Il attribuait la présence de l'acide parasulfaminobenzoïque au fait que la séparation de l'ortho-chlorure liquide et du para-chlorure solide ne se faisait pas complètement.

En raison de son impureté, la saccharine de FAHLBERG avait des propriétés et une action qui dépendaient en partie de la présence d'acide paraminosulfobenzoïque.

PREPARATION DE LA SACCHARINE DEPUIS 1894. — La seule différence entre ce procédé et le premier, est la transformation directe du toluène en sulfochlorure, par la chlorhydrine sulfurique.



Les réactions ensuite sont les mêmes que dans le premier procédé.

La saccharine obtenue ainsi est pure.

PROPRIÉTÉS PHYSIQUES. — La saccharine se présente sous la forme d'une poudre blanche, amorphe, inodore à froid, de saveur sucrée. Vue au microscope, elle apparaît constituée par des cristaux prismatiques courts, épais, appartenant au système monoclinique.

Chauffée sur platine, elle dégage une odeur d'hydrure de benzyle.

Elle brûle avec une flamme fuligineuse jaune. Pure, elle ne laisse pas de résidu. Impure, la saccharine de FAHLBERG laissait un résidu de 2,67 % de cendres se composant de sulfates de soude et de calcium.

A 223°5, la saccharine fond en un liquide jaune clair, qui bout à une température légèrement supérieure, et se volatilise à 250° environ, sous forme de vapeurs blanches irritantes, qui se condensent en petites aiguilles présentant les propriétés de l'acide benzoïque, et dont la saveur un peu sucrée vient de la saccharine non décomposée entraînée par les vapeurs.

La saccharine est presque insoluble dans l'eau froide, qui la mouille mal: 3 grammes environ par litre à 15°. L'appréciation de cette solubilité varie d'ailleurs, selon les auteurs, de 2 grammes 41 à 3 grammes 32. Les solutions sont inodores.

La saccharine est très soluble dans l'eau bouillante, qui, par refroidissement, la laisse cristalliser jusqu'à saturation de la solution froide.

L'eau acidulée ne dissout pas la saccharine.

L'eau alcalinisée en dissout des proportions beaucoup plus fortes que l'eau pure.

D'après Fournie, l'eau à 10°, additionnée de carbonate de chaux, en dissout 1/44; l'eau à 100°, additionnée de carbonate de chaux, en dissout 1/11.

La saccharine est plus soluble dans l'alcool froid que dans l'eau, d'autant plus qu'il est plus concentré, avec un maximum à 80°.

D'après GIRARD,

1 litre d'alcool titrant	10°	en dissout	5 gr. 41
—	20°	—	7 gr. 39
—	30°	—	11 gr. 47
—	40°	—	19 gr. 88
—	50°	—	27 gr. 63
—	60°	—	28 gr. 90
—	70°	—	30 gr. 70
—	80°	—	32 gr. 15
—	90°	—	31 gr. 20
—	100°	—	30 gr. 27

Au-dessus de 80° d'alcool, la solubilité décroît.

La saccharine est très soluble dans l'éther, dont 1 litre en dissout 4 gr. 68, et dans l'éther de pétrole, qui l'enlèvent facilement de ses solutions aqueuses.

La saccharine est soluble dans les alcalis. Elle se dissout facilement dans l'eau alcalinisée, ou carbonatée.

La saccharine est soluble dans l'acétone; moins dans la glycérine; à peine dans la benzine et le chloroforme.

Elle est soluble dans le sirop de glucose.

La saccharine n'a aucune action sur la lumière polarisée.

PROPRIETES CHIMIQUES. — La saccharine est un acide.

Elle se combine avec les bases pour former des sels bien définis, cristallisés, dont la saveur est à peu près la même, se précipitant en présence des acides sous la forme d'une poudre blanche amorphe. Les alcaloïdes, au contraire, sont solubles dans les acides, donnant des sels dont ils peuvent être précipités par addition d'une base.

La saccharine déplace l'acide carbonique dans les carbonates alcalins, l'acide borique dans les borates.

Elle décompose à chaud le ferrocyanure de potassium en acide cyanhydrique et en ferrocyanure ferroso-potassique.

La saccharine ne réduit pas à froid la liqueur de FEHLING. Mais, quand on la fait chauffer en présence d'acide sulfurique, elle donne un trouble et provoque un précipité d'oxyde de cuivre.

La saccharine se combine aux alcaloïdes pour donner des sels cristallisés: avec la morphine, la strychnine, la brucine, la quinine. Avec cette dernière, elle donne un sel contenant 36 % de saccharine et 60 % de quinine. Elle masque la saveur de la quinine, et ce sel est moins amer que le sulfate de quinine, par exemple.

Les acides forts sont à peu près sans action sur la saccharine.

L'acide sulfurique concentré ne l'altère pas à froid, mais la colore légèrement en brun si elle n'est pas pure (présence de sucres).

Avec l'acide chlorhydrique, chauffée, elle donne par refroidissement un précipité blanc, granulaire.

Les composés qui résultent de son mélange avec les acides, entrent en ébullition au même degré que les acides.

Chauffée en présence de chaux, elle dégage une odeur d'aldéhyde benzoïque.

Sa solution n'est pas modifiée par les chromates, le permanganate de potasse, les ferrocyanures et ferricyanures alcalins; ni par les dérivés diazoïques, chlorure de diazobenzol, de diazonaphtaline, l'acide diazobenzosulfureux, ou l'amidiazobenzol.

Elle ne donne aucun précipité avec l'acétate ou le sous-acétate de plomb, ou l'acétate mercurique, mais donne un précipité blanc très abondant avec le nitrate mercurieux.

SELS DE LA SACCHARINE ET FORMES DU COMMERCE. — La saccharine forme des sels stables, soit avec les alcaloïdes, soit avec les alcalins.

Il s'ensuit donc, de la faible solubilité dans l'eau de la saccharine pure, de la stabilité et de la solubilité de ses sels, du

fait qu'ils ont la même saveur sucrée que la saccharine elle-même, que la plupart des préparations du commerce la renferment en combinaison avec une base, généralement le bicarbonate de soude. Au fur et à mesure de sa dissolution, la fonction acide de la saccharine est saturée, et il en résulte du saccharinate de soude.

Ce mélange se trouve dans le commerce sous la forme de comprimés à 0 gr. 025 de saccharine, renfermant 60 % de saccharine et 40 % de bicarbonate de soude, pour l'usage individuel, et sous la forme de tablettes à 1 gr. et de blocs à 10 gr. de même composition pour la préparation des produits alimentaires saccharinés dans l'industrie.

En dehors de cette première présentation sous forme de comprimés effervescents, on la trouve aussi sous forme de sel de sodium (sucrose, cristallose) ou de sel d'ammonium (sucramine). Mais le sel de sodium hydraté est efflorescent.

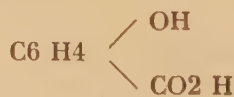
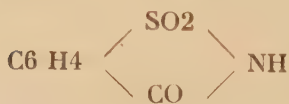
RECHERCHE DE LA SACCHARINE. — Pour rechercher la saccharine, pour en faire l'identification, soit pure, soit dans des matières alimentaires solides ou liquides, on utilise deux procédés principaux : le procédé SCHMIDT et le procédé BERNSTEIN, basés sur des phénomènes chimiques différents; alors que, primitivement, on transformait en acide sulfurique le soufre qu'elle renferme.

Une partie de la recherche est commune aux procédés SCHMIDT et BERNSTEIN: c'est la séparation de la saccharine des matières soumises à l'examen, au moyen de l'éther. Nous la décrirons avec le procédé SCHMIDT.

Procédé SCHMIDT. — Le procédé SCHMIDT est basé sur la propriété de la saccharine de se transformer facilement en acide salicylique.

La saccharine est, en effet, très voisine, au point de vue chimique, comme au point de vue physiologique, de l'acide salicylique.

La saccharine est l'acide orthosulfaminobenzoïque; l'acide salicylique est l'acide orthooxybenzoïque.



L'acide salicylique a, d'autre part, la propriété de donner, avec le perchlorure de fer dilué, une coloration violette.

Il s'agit donc, pour rechercher la saccharine, de la transformer en acide salicylique.

Préalablement à toute autre chose, lorsqu'on doit opérer une recherche sur des matières alimentaires, solides (pain, biscuits, pâtisseries, confitures) ou liquides (vins, bières, sirops), ou sur des matières excrétées (urines), on les fait macérer aussi complètement que possible dans une solution aqueuse très étendue de carbonate de soude, pour dissoudre la saccharine.

On filtre, et on acidifie le liquide filtré avec un peu d'acide sulfurique, pour précipiter la saccharine.

On agite ensuite avec de l'éther à 0,717, ou avec un mélange à volumes égaux d'éther sulfurique et d'éther de pétrole, pour dissoudre la saccharine.

On décante, et on évapore l'éther, qui laisse en cas de présence de la saccharine, un résidu blanc, de saveur sucrée intense. Ceci suffirait à affirmer que la recherche donne un résultat positif: les sucres ne sont pas solubles dans l'éther, et la seule matière sucrée qui ait cette solubilité est la saccharine.

Pour en préciser la présence chimiquement par ce qui est spécial au procédé SCHMIDT, on chauffe le résidu avec une petite quantité d'une solution de soude caustique, pendant 1/2 heure, à 250°. La saccharine se transforme alors en acide salicylique.

On sépare l'acide salicylique par addition d'acide sulfurique, puis d'éther qui dissout l'acide salicylique.

On reconnaît l'acide salicylique par sa réaction au perchlorure de fer en solution aqueuse étendue, dont l'addition donne une belle coloration violette.

Dans cette réaction, on ne peut employer la potasse au lieu de soude, à cause de la transformation possible, à haute température, du salicylate de potasse en son isomère, le paraoxybenzoate de potasse.

Dans la réaction SCHMIDT, la coloration violette apparaît même avec moins de 0,005 % de saccharine.

Procédé BERNSTEIN. — Ce procédé est basé sur la formation d'un composé analogue à la fluorescéine.

On enlève la saccharine à l'éther, que l'on chauffe ensuite avec un léger excès de résorcine dans un tube à essai, et quelques gouttes d'acide sulfurique; le mélange devient rouge, puis jaune, puis vert sombre; il se produit en même temps un dégagement d'acide sulfureux. On porte à l'ébullition deux ou trois fois, puis on refroidit. On ajoute un peu d'eau. On sature par la soude ou la potasse caustique. On obtient un liquide rouge par transmission, vert par réflexion, fluorescent.

Cette réaction est très sensible, 1 milligramme de saccharine suffit à rendre fluorescents 5 ou 6 litres de liquide.

Autres procédés. — On peut également identifier la saccharine par examen microchimique des cristaux sublimés ou précipités par un acide fort. Divers réactifs permettent la formation de microcristaux: solutions d'iodure de potassium ioduré, de chlorure mercurique, d'azotate d'argent.

DOSAGE DE LA SACCHARINE. — Le procédé BERNSTEIN peut servir à doser la saccharine approximativement. Il suffit d'utiliser les résultats et les préparations obtenues, et de les comparer avec une solution étalon. C'est une méthode colorimétrique.

Une autre méthode est la méthode des pesées. Pour l'appliquer, il suffit d'obtenir la saccharine cristallisée et desséchée. De nombreux procédés peuvent être employés. L'un d'eux, le procédé CAMILLA et PERTUSI consiste, après dessiccation au bain-marie du produit à examiner, additionné de 5 à 10 % de son poids de magnésie, à le dissoudre dans l'acétone qui enlève la saccharine. Après filtration et distillation, on traite le résidu par un mélange d'éther et de benzine, et on fait cristalliser.

CONDITIONS DE PURETE DE LA SACCHARINE. — Elle doit brûler sans résidu, et ne contenir ni matières organiques, ni acide salicylique, ni acide benzoïque, ni son isomère en para.

La présence de ces corps abaisse son point de fusion et modifie ses propriétés. C'est pour cette raison que la saccharine de FAHLBERG contenant une grande proportion d'acide parasulfaminobenzoïque, avait un point de fusion beaucoup plus bas, une solubilité différente, une saveur moindre (l'acide parasulfaminobenzoïque n'a pas de saveur sucrée), et d'autres propriétés biologiques.

III. -- CE QUE L'ORGANISME FAIT DE LA SACCHARINE.

Il est à remarquer que, de tous les êtres animés, l'homme est sans doute le seul qui puisse ingérer sans répugnance la saccharine. Il la distingue, d'ailleurs, le plus souvent mal du sucre.

Cependant, beaucoup d'individus y renoncent, dès l'abord, à cause de son goût, en dehors de toute considération sur sa valeur alimentaire ou ses propriétés.

La plupart des animaux la refusent ou en manifestent un grand dégoût. Les fourmis la distinguent du sucre et l'évitent. Les insectes, mouches, guêpes, abeilles, laissent intactes les pâtisseries qui en contiennent, et, si on insiste pour les y faire poser, manifestent une sorte d'irritation (FISHER et RABOW, REY). Le chien en expérience lui-même en a parfois une aversion telle qu'on doit lui ingurgiter à la sonde les aliments qui en renferment, dès les premières expériences, alors qu'aucun trouble déterminé par son usage ne peut déjà être incriminé.

La saccharine ingérée séjourne un temps variable dans l'estomac. Elle peut y être retrouvée 7 heures après. ABUCCO l'a constaté sur des cobayes qui en avaient pris de 0 gr. 01 à 0 gr. 02.

La durée totale de son séjour dans l'estomac dépend de la dose ingérée, de sa dilution, de la nature des aliments ou boissons avec lesquels elle est prise. Retardant d'autre part la digestion de certains aliments, elle prolonge d'autant, lorsqu'elle est ingérée en même temps qu'eux, la durée de son séjour dans l'estomac ou dans l'intestin.

Mais son absorption est vite commencée, ainsi qu'en témoigne le délai de son apparition dans les excréctions ou même dans les sécrétions de l'organisme.

Ceci est valable, non seulement lorsqu'elle est introduite

par la bouche, mais aussi lorsqu'elle est introduite directement dans l'estomac, ou par voie sous-cutanée.

La saccharine passe donc très rapidement dans le sang.

La vitesse d'absorption de la saccharine règle, avec la quantité ingérée, le taux et la durée de sa présence dans le sang.

Du sang, elle passe par excrétion dans les urines, quel que soit son taux dans le sang.

Mais, si son taux dans le sang dépasse un certain seuil, elle peut passer également dans la lymphe, dans le liquide céphalo-rachidien, dans la salive, dans les larmes, et dans le lait.

La saccharine est une substance inutile à l'organisme, qui s'en débarrasse au plus vite.

De dix minutes à une demi-heure après son ingestion, on en constate la présence dans l'urine. REY l'y a retrouvée dix minutes après; ADUCCO et MOSSEO 1/4 d'heure ou 1/2 heure après.

Il semble qu'elle passe du sang dans l'urine sans aucune dépense énergétique, sans travail de la part des reins.

D'après la plupart des expérimentateurs, elle est excrétée en nature. Elle serait hydratée, d'après SALKOWSKI.

ADUCCO et MOSSEO ont particulièrement bien étudié la question de savoir si la saccharine subissait dans l'organisme des modifications ou des transformations.

Se basant sur sa constitution moléculaire, ils se demandèrent si elle ne subissait pas dans l'organisme un sort comparable à celui de substances chimiquement et physiologiquement voisines, l'acide benzoïque, et l'acide salicylique. Ces deux corps se transformant respectivement en acide hippurique par union à la glyco-colle, et en acide salicylurique par le même processus, d'après ce qu'avait pensé BERTAGNINI, ADUCCO et MOSSEO entreprirent de déterminer si la saccharine ne se transformait pas d'une façon analogue, étant donné qu'elle est un dérivé de l'acide benzoïque, contenant dans sa molécule le radical sulfuryle SO_2 et le résidu bivalent NH de l'ammoniaque.

Ils étudièrent pendant dix jours un chien recevant une alimentation normale, sans saccharine, pour avoir sur ses fonctions des épreuves témoins. Puis, ce chien reçut pendant neuf jours, des doses quotidiennes croissantes de 1 gr. à 5 gr. de

saccharine, en plus de son alimentation et avec elle. Pendant les trois jours suivants, le chien fut observé sans saccharine.

A partir du troisième jour de l'administration de la saccharine, il y eut une grande augmentation de l'acide hippurique dans les urines, selon la détermination qui en était faite. Mais le résidu n'avait pas les propriétés de l'acide hippurique, mais celles de la saccharine. Il n'avait ni les caractères, ni les formes cristallines, ni le point de fusion de l'acide hippurique; il développait, au contraire, une saveur très sucrée, donnait, chauffé à 200° des vapeurs produisant une sensation de saveur sucrée, et ayant une odeur d'amandes amères.

Des expériences semblables purent être faites sur un deuxième chien.

Le résultat de ces expériences indique clairement que la saccharine est expulsée en nature, dans les urines.

La durée de son excretion varie avec la dose ingérée, de 16 à 48 heures: de 16 à 24 heures pour les petites doses, de 24 à 48 heures pour les doses plus importantes. Les expérimentateurs sont d'ailleurs d'accord sur ce point (ADUCCO et MOSSO, SALKOWSKI, PETSCHKE et ZERNER, JESSEN, KUSAKU).

La saccharine introduite dans l'organisme passe-t-elle totalement dans les urines?

Une partie, certainement très faible, de la saccharine ingérée est expulsée avec les matières fécales.

Pour le reste, c'est-à-dire la presque totalité, son mode d'expulsion dépend de son taux dans le sang.

La saccharine passe totalement, pour ainsi dire, dans les urines, si son taux dans le sang ne dépasse pas un certain seuil. Dans le cas contraire, elle passe aussi dans les milieux et les sécrétions de l'organisme.

Ceci a été particulièrement bien établi par les expériences de CARLSON, ELDRIDGE, MARTIN et FORAN.

Il nous semble qu'actuellement, on ne peut négliger les dosages de BRUYLANTS, et n'en pas tirer de conclusion, en ce qui concerne les expériences qu'il avait faites sur lui-même. Il constatait, ayant ingéré des doses de saccharine pendant 4 jours un manque d'excretion qui était successivement de 20 %; 18 %; 16 % et 12 %, en dosant la saccharine par la détermination du soufre de l'urine. En dehors du fait qu'il utilisait une sac-

charine très impure (SALKOWSKI), la méthode de dosage par le soufre était assez imprécise. D'autre part, les pertes de saccharine pour l'élimination urinaire dans le cas de BRUYLANTS s'expliquent fort bien, à la lumière des données plus récentes suivantes sur le cycle de la saccharine dans l'organisme. Il suffit, pour l'admettre, de se rappeler que BRUYLANTS, le premier jour de son expérience, absorba 0 gr. 50 de saccharine; le deuxième jour, 1 gr.; le troisième jour, 1 gr. 50; le quatrième jour, 2 gr. Ceci cadre parfaitement avec le fait qu'au-dessus d'une certaine concentration dans le sang, cette substance passe au dehors par d'autres voies que l'excrétion urinaire.

Pour 0 gr. 01, introduite chez le chien par injection intraveineuse, la saccharine apparaît dans la lymphe du canal thoracique et dans la lymphe cervicale, au bout de quelques minutes. Ceci résulte des expériences de CARLSON, ELDRIDGE, MARTIN et FORAN.

Pour 0 gr. 03, la saccharine, introduite par intraveineuse, passe dans le liquide céphalo-rachidien.

Pour 0 gr. 02, par la même voie, elle passe dans la salive.

L'intervalle compris entre l'introduction de la saccharine dans le sang à un taux supérieur à celui de l'excrétion urinaire seule, et sa sécrétion par voie salivaire est de l'ordre de quelques secondes, de 8 à 16 secondes en moyenne.

Cette observation a été utilisée d'ailleurs par FISHER, HIRTZIG et KING d'abord, et par d'autres cliniciens ensuite, pour la mesure du temps de circulation sanguine.

En ingestion, pour 0 gr. 5, elle passe dans la salive au bout de 10 à 30 minutes. Ceci a été constaté chez l'homme, dans des conditions telles que les résultats de l'expérience sont incontestables. Il s'agit évidemment de saccharine ingérée seule, sans aliments, sous la forme de sel de sodium, en solution dans de l'eau (100 à 200 cc.).

Opérant sur eux-mêmes les expérimentateurs ingurgitaient la saccharine soit sous forme de capsules de gélatine, soit à la sonde gastrique, ce dernier procédé ayant ceci d'imparfait que la sonde, lorsqu'on la retirait, pouvait laisser dans la bouche une saveur sucrée.

Sur un homme bien portant, ayant une fistule gastrique,

et l'œsophage obturé par une cicatrice ancienne, les expérimentateurs introduisaient la solution de saccharine directement dans l'estomac.

Ils constatèrent en outre que, même à la dose de 1 gr. ou 1 gr. 5, si elle est absorbée avec des aliments, la saccharine ne passe pas dans les sécrétions salivaires.

Le fait de la sécrétion possible de la saccharine dans la salive, pour des doses supérieures à 0 gr. 02 par voie intraveineuse, nous fait penser qu'il serait logique d'interpréter dans un sens analogue l'expérience, ou plutôt, un des points de l'expérience suivante de POUCHET.

Ayant injecté à un chien, par la saphène externe, 10 gr. de saccharine dissoute dans une solution saturée de bicarbonate de soude, dont le volume s'élevait à 100 cc., POUCHET constata, le lendemain, la présence de saccharine en quantité très facilement appréciable, dans les matières fécales fortement colorées en vert brun. Il commentait ce fait en disant qu'il semblerait démontrer une action spéciale de la saccharine sur la sécrétion biliaire. Cette assertion ne doit pas être écartée, mais comment expliquer, dans ce cas, la présence de saccharine dans l'intestin, sinon par sa sécrétion dans la bile, ou dans un autre suc digestif? Cette hypothèse cadre bien avec les données que nous avons exposées ci-dessus, sur la répartition de la saccharine dans l'organisme.

Introduite en injection intraveineuse à la dose de 0 gr. 05, la saccharine passe dans le liquide lacrymal, en masquant la saveur salée habituelle (CARLSON, ELDRIDGE, MARTIN et FORAN).

Une constatation pratiquement plus intéressante est qu'elle peut aussi passer dans la sécrétion lactée.

Aducco et Mosso avaient nié ce fait. Administrant de la saccharine à une accouchée pendant trois jours successifs, à raison de 1 gr. le premier jour; 2 gr. le deuxième; 3 gr. le troisième, et faisant goûter son lait par la patiente à chaque heure, ils conclurent à un résultat négatif, celle-ci n'ayant pas trouvé la saveur caractéristique de la saccharine. Si, dans une telle expérience, les doses indiquées ont été ingérées par fractions, et en même temps que des aliments, les résultats n'ont rien de surprenant. Si elles ont été ingérées massivement et isolément, les résultats nous semblent infirmés par les expériences

suivantes, plus nombreuses et plus précises, avec la réserve que dans le cas dont nous venons de parler, il s'agit d'expériences chez la femme, et dans ceux que nous allons décrire, d'expériences sur des animaux.

Avec 2 gr. de saccharine administrée par ingestion à une brebis, BRUYLANTS obtint la sécrétion de traces de cette substance dans le lait. Avec 5 gr. il obtint une proportion plus forte de saccharine dans le lait, où elle était identifiée par le procédé SCHMIDT et par le procédé BERNSTEIN.

D'autre part, deux chèvres ayant reçu chacune 1 gr. de saccharine en solution dans de l'eau en secrètent avec leur lait 9 heures après. Ce fait a été observé par CARLSON, ELDRIDGE, MARTIN et FORAN.

Des doses plus faibles ne passent pas, ou du moins, pas en quantités suffisantes pour être décelées.

Les mêmes expériences, faites sur deux autres chèvres, donnèrent des résultats comparables. Sur dix échantillons prélevés au total sur ces deux animaux, 6 étaient positifs au SCHMIDT, dont 3 positifs au goût, et 3 douteux au goût; les 4 autres échantillons étaient négatifs au SCHMIDT et au goût.

Ainsi, la saccharine, lorsqu'elle dépasse une certaine concentration dans le sang, peut être sécrétée en partie dans le lait.

Au total, pour une forte concentration dans le sang, à un taux supérieur à celui de l'excrétion urinaire seule, la saccharine est éliminée dans une proportion de 75 à 90 % par les urines, et dans une proportion de 10 à 25 % par les autres voies d'élimination, c'est-à-dire les sécrétions dans le cas où elle a été injectée, et les sécrétions et les matières fécales dans le cas où elle a été ingérée.

Ceci est exact pour des organismes normaux.

Pour des organismes ayant perdu une partie de leurs moyens d'excrétion rénale, il y a lieu de distinguer entre deux cas. Si les reins sont diminués quantitativement, même beaucoup, le pourcentage d'excrétion de la saccharine n'est pas sensiblement diminué. C'est le cas par exemple d'un sujet néphrectomisé ayant un minimum de tissu rénal sain.

Des expériences dont les résultats concordent avec ce fait

ont été pratiquées par CARLSON, avec des doses de saccharine de 5 à 20 gr. ingérées ou injectées chez 4 chiennes, 2 ayant les reins intacts, la troisième avec un rein néphrectomisé, la quatrième avec un rein néphrectomisé et la moitié de l'autre rein enlevée. Les éliminations urinaires ne différaient pas chez ces chiennes.

Ceci n'a rien de surprenant quand on sait que l'épreuve de la phénolsulfonephthaléine est normale chez des néphrectomisés ayant conservé une quantité suffisante de tissu rénal sain.

Mais si les reins sont dans leur totalité diminués en proportion sensible qualitativement, il est possible que la proportion des éliminations de saccharine soit troublée, comme celle des autres substances à excrétion rénale.

De tout cet ensemble, nous pouvons conclure que l'organisme a une répulsion nette pour la saccharine, et tend à s'en débarrasser dès qu'elle est ingérée ou injectée.

Au-dessous d'une certaine concentration dans le sang, sa voie d'élimination est l'excrétion urinaire, et pour une faible part, les évacuation fécales.

Au-dessus d'une certaine concentration dans le sang, elle passe dans les milieux de l'organisme, et dans ses sécrétions.

De toutes façons, elle est totalement éliminée, sans avoir produit d'énergie, et sans avoir subi aucune transformation, sous la limite de 48 heures, en nature.

IV. — ACTION DE LA SACCHARINE SUR L'ORGANISME

Pour juger de l'action de la saccharine sur l'organisme, nous avons à notre disposition les vastes et longues expériences fortuites réalisées sur les masses, lors des périodes de disette en sucre, les expériences constituées par son emploi, parfois prolongé, chez un grand nombre de diabétiques, les expérimentations qui, à fin de vérification, ont été instituées sur eux-mêmes, sur leurs malades ou sur des animaux, par un grand nombre de cliniciens ou de physiologistes.

De tous ces essais, nous verrons d'abord ceux qui n'ont rien apporté de notable, puis ceux qui tendent à préciser la toxicité de la saccharine. Ensuite, nous étudierons son action particulière sur chaque fonction de l'organisme.

FAITS TENDANT A PROUVER L'INNOCUITE DE LA SACCHARINE. — Dans cette première catégorie, il convient de citer d'abord l'expérience de 1917 à 1922 en France, portant principalement sur la période de 1917 à 1919, et s'étendant sur toute la population ou presque, au cours de laquelle 200.000 à 300.000 kilogrammes de saccharine furent consommés. Au cours de cette importante expérience, aucun inconvénient grave ne fut signalé à l'encontre de cette substance.

Cet essai est valable pour des doses très modérées de saccharine, avec la réserve suivante, que des troubles chroniques engendrés par ces doses pouvaient fort bien passer inaperçus, même sur un grand nombre de sujets, d'autant plus facilement que la plupart d'entre eux n'étaient pas individuellement surveillés, et que les autres, malades, dont un bon nombre de dyspeptiques, et vieillards atteints à quelque degré de néphrite chronique, pouvaient présenter des troubles que même un observateur sérieux ne distinguait pas de leur état morbide habituel. N'a-t-on pas identifié deux ans après seulement l'épidémie de peste de Paris, à la fin de la guerre de 1914-1918? Il

est donc possible que l'usage prolongé de la saccharine ait engendré, ou surtout aggravé des états de dyspepsie ou d'insuffisance rénale sans qu'on s'en soit bien rendu compte, au cours de cette expérience. Il nous semble que de celle-ci on ne doive pas conclure avec trop d'assurance.

Une expérience analogue, survenue pour des raisons économiques également, est actuellement en cours. Nous ne pensons pas qu'elle puisse donner des résultats plus précis.

Les résultats de l'emploi de la saccharine chez les diabétiques, en grande partie sous surveillance médicale, pourraient être plus intéressants. Le fait que leur maladie rentre dans le cadre des maladies de la nutrition les rend sans doute plus sensibles à certains facteurs dyspeptisants, mais rend aussi plus difficile la discrimination de ce qui est dû aux effets de la saccharine.

Un grand nombre de cliniciens signalent cependant un usage prolongé sans inconvénient de la saccharine par ces malades. CONSTANTIN PAUL, en 1888, du cas de diabétiques qui, au bout de 5 mois, continuaient à en prendre, concluait qu'aux doses habituelles ne dépassant pas 0 gr. 20, il n'y avait aucun trouble de la nutrition, l'urée, l'acide phosphorique, les sels restant sans changement dans leur quantité.

A la même époque, STADELMANN, à la clinique d'Heidelberg, instituant des recherches sur la demande de FAHLBERG et LIST, en fit prendre, pendant 2 à 3 semaines, des doses quotidiennes de 3 à 5 gr., par fractions de 1 gr., par 11 malades variés, et sur 9 d'entre eux, ne constata aucun effet nocif. Certains en absorbèrent au total 155 gr. en 43 jours.

LEYDEN, dans des expériences qui avaient le même point de départ, fit prendre, à la Charité de Berlin, pendant plusieurs mois, à un grand nombre de personnes bien portantes, malades, diabétiques, ou convalescentes, des doses de 0 gr. 15 et 0 gr. 20 par jour, en solution ou en pastilles, et délivra à FAHLBERG et LIST une attestation d'innocuité dont il fut tiré une grande publicité.

MERCIER en prit lui-même 5 gr. par jour, pendant 15 jours, sans en ressentir aucun effet fâcheux. Dans un but thérapeutique, avec REYNIER, à l'hôpital Broussais, il en administra à des malades urinaires, atteints de pyélonéphrites et de cystites

purulentes, de 4 à 5 gr. par jour. Malgré l'état de leurs reins, ces malades supportèrent cette médication pendant des mois, sans aucun trouble.

BONJEAN essaya la saccharine sur lui-même, en prenant 0 gr. 15 par jour, en moyenne, pendant 18 mois, et ne remarqua rien d'anormal. Sa digestion stomacale et intestinale se faisait sans peine. Ses fonctions rénales étaient normales, et les examens d'urine ne révélaient ni sucre ni albumine; les chlorures, l'urée, les phosphates, l'acide urique étaient normaux, ainsi que les traces d'indican; examinés au microscope, les dépôts étaient normaux. Les matières fécales étaient inchangées.

BRUYLANTS prit 3 gr. de saccharine par jour, sans trouble, et déclara qu'elle était d'une innocuité immédiate parfaite, mais fit des réserves pour ce qui pouvait résulter de son usage prolongé.

HUYGENS la toléra parfaitement à la dose de 0 gr. 20 à 0 gr. 30 par jour, et dit que son usage prolongé était inoffensif pour l'individu bien portant.

JESSEN, en 1890, en absorba 5 gr. par jour, pendant 15 jours, et ne constata rien. Il en donna pendant trois mois 0 gr. 10 à 0 gr. 30 par jour à des enfants de 10 à 12 ans, sans aucun inconvénient.

ADUCCO et Mosso, dès les débuts, en avaient expérimenté les effets sur eux-mêmes et sur une accouchée, et avaient conclu à son innocuité absolue.

PETSCHKE et ZERNER en prirent de 5 à 10 gr. pendant 8 à 10 semaines, chaque jour, sans effets nuisibles. Ils constatèrent qu'elle ne donnait aucun trouble, employée à l'édulcoration du lait destiné à des enfants de moins de 16 mois.

LEHMANN prétendit que des doses de 10 gr. de cette substance étaient inoffensives.

KRANKE en prit de 0 gr. 1 à 10 gr. sans aucun inconvénient.

ROSENZWEIG et JAWORSKI firent, en 1890, la constatation que la saccharine, sous forme de saccharinate de soude, n'affecte aucune fonction. Ils en firent prendre 520 gr. à un individu, en 9 jours, sans que rien de préjudiciable à sa santé s'en suivit, même plusieurs années plus tard.

BLODGETT essaya sur des hommes, pendant 3 semaines, des doses variant de 0 gr. 06 à 1 gr. 25 par jour, sans aucun trouble qui pût être attribué à la saccharine. Il observa pendant 24 ans un diabétique qui en prenait 0 gr. 50 par jour, et pendant une quinzaine d'années, plusieurs autres malades qui en prenaient ad libitum sans aucun inconvénient.

POUR VON NOORDUN, STOKVIS, SALKOWSKI, STUTZER, la saccharine était inoffensive. Ils en recommandaient l'emploi chez les diabétiques à la place du sucre.

Son emploi chez des animaux put donner des résultats analogues.

DUJARDIN-BEAUMETZ en avait administré 2 gr. à des chiens sans accidents.

OGIER en fit prendre à des chiens pendant 1 mois, des doses de 2 gr. pour l'un, de 3 gr. pour l'autre, et garda un chien témoin. Ayant pratiqué leur autopsie 2 heures 1/2 après un repas identique pour chacun, il ne constata aucune différence et rien d'anormal, ni macroscopiquement, ni histologiquement.

BROUARDEL et LOYE, ayant donné à deux chiens le même repas, plus 1 gr. de saccharine pour l'un, et ayant pratiqué leur autopsie 3 heures après ne constatèrent également rien d'anormal.

BONJEAN fit prendre à un chien et à une chienne, pendant 18 mois, 0 gr. 150 de saccharine en pastilles chaque jour. Après 8 mois, la chienne eut du chien une portée de trois petits en excellent état, qui, après le sevrage, supportèrent très bien la nourriture saccharinée pendant un an au moins, sans troubles de croissance, de poids, d'évolution, de fonctions.

CAZENEUVE, de Lyon, observa un chien qui prit chaque jour, pendant 30 jours, dans 20 cc. d'une solution édulcorante, 1 gr. de saccharinate de soude dans 2 gr. de glycérine. Ce chien ne présenta rien d'anormal.

REY affirme que la saccharine n'est pas toxique. Il en fit prendre 10 gr. par jour à un chien qui n'eut aucun symptôme.

SALKOWSKI en fit prendre 1 à 2 gr. par jour à des chiens; et à des lapins, pendant 12 jours, 0 gr. 14 sans troubles.

ADUCCO et Mosso, sur deux chiens auxquels ils faisaient absorber dans leurs aliments de 1 à 5 gr. par jour, pendant

9 jours pour l'un, 11 jours pour l'autre, ne virent rien d'anormal.

STUTZER en donna à des chiens 5 gr. par jour.

BLODGETT en administra 1gr. 900 par jour, à un bouledogue de 2 kg. 300, pendant 35 jours, sans rien d'anormal.

STEVENSON et WOOLDRIDGE en donnèrent 2 gr. par jour, pendant 5 jours, à un chien, sans aucun trouble.

REYNIER et MERCIER en donnèrent des doses élevées, en 1888, à des chiens, avec leur nourriture, sans dérangement.

Récemment, M. KLING, Directeur du Laboratoire Municipal de Toxicologie de Paris, en a fait absorber pendant quelques jours à deux chiens, des doses de 0 gr. 300 par kg.; et à un autre chien 0 gr. 080 par kg., pendant 15 jours sans inconvénient.

A des lapins, STUTZER en fit prendre à dose de 0 gr. 5, sans rien observer d'immédiat.

JOACHIMOGLU ne constata aucun trouble également.

En administrant à la souris de grandes quantités pendant longtemps, STEVENSON et WOOLDRIDGE ne virent aucun trouble.

ADUCCO et MOSSO firent vivre des grenouilles pendant un mois, dans des solutions neutralisées par la soude, et changées tous les 2 ou 3 jours. Ces grenouilles ne présentaient aucune différence avec les témoins.

BONJEAN maintint pendant plusieurs semaines sans aucune gêne des cyprins gris dans de l'eau de Seine (l'eau de Seine est faiblement alcaline) additionnée de 1 ‰ de saccharine pure. A 2 ‰ avec une acidité neutralisée par la soude, les cyprins gris vivaient des semaines sans inconvénient, en aquarium ouvert contenant 3 litres d'eau ou de solution par poisson.

En injection sous-cutanée au dos de la grenouille, en solutions concentrées à fortes doses, la saccharine ne cause aucun changement aux fonctions de l'organisme. ADUCCO et MOSSO ont constaté que le cœur, la respiration, le système nerveux, les muscles, et les organes des sens restent normaux.

En injection intraveineuse chez l'homme, FISHER, HIRTZIG et KING ont pu introduire rapidement des solutions de 2 gr. 50 de saccharine pour 2 cc. 5 d'eau physiologique, et sur 60 de

leurs patients, n'ont pas observé d'accidents. (Il n'en fut d'ailleurs pas de même, entre les mains d'autres expérimentateurs).

CARLSON, ELDRIDGE, MARTIN et FORAN l'injectèrent chez le chien en intraveineuse, jusqu'à la dose de 25 gr., sans accidents.

Ainsi, introduite dans l'organisme humain ou animal, jeune ou adulte, sain ou malade, à des doses variées, pouvant aller jusqu'à 25 gr. par voie intraveineuse, à des concentrations faibles ou fortes, la saccharine peut ne déterminer aucune conséquence fâcheuse.

Mais il n'en a pas toujours été ainsi, et nous allons voir maintenant quels accidents toxiques généralisés elle a pu déterminer.

TOXICITE. — Dès leurs premières recherches, Aducco et Mosso avaient constaté que des grenouilles ne pouvaient vivre dans une solution de saccharine pure, mais seulement dans une solution neutralisée.

Bonjean, en 1917, avait constaté que des cyprins gris mouraient en 24 heures dans de l'eau de Seine additionnée de 2 % de saccharine (soit 0 gr. 200 $\text{SO}_4 \text{H}_2$ %).

Une expérience de POUCHET chez un chien qui reçut 0 gr. 10, puis 0 gr. 20 de saccharine par jour pendant 3 semaines, coïncida avec la maladie des jeunes chiens qui amena la mort de l'animal. Après un autre essai, à raison de 1 à 3 gr. par jour pendant un mois, sur deux chiens, l'examen des viscères, fait par VIBERT, montra une stéatose assez marquée des cellules épithéliales du rein d'un des chiens, mais ces cellules contiennent normalement de la graisse.

Sur un chien qui reçut pendant 3 semaines 1 gr. par jour de saccharine de FAHLBERG, OGIER observa les deux derniers jours une paralysie du train postérieur, de la diarrhée, une conjonctivite purulente, de la kératite de l'œil gauche; et, à l'autopsie, une broncho-pneumonie droite. Il ne voulut pas attribuer ces symptômes à la maladie des jeunes chiens.

Ces trois dernières observations sont assez improbantes. Plus intéressants sont les faits suivants.

SCOFONE, par injection intraveineuse au lapin de 2 gr. de

saccharine en solution physiologique par kg. d'animal, obtenait des contractions toni-cloniques de la masse dorsale. Avec 2 gr. 5, les phénomènes étaient accrus, mais n'amenaient pas la mort. Avec 3 gr. la mort était possible; elle survenait avec 3 gr. 5 en 7 à 8 heures. Il obtenait des phénomènes semblables, d'inhibition nerveuse et de paralysie, par injection sous-cutanée de fortes doses au dos de la grenouille.

STOKVIS produisait de la somnolence et la mort du lapin avec 2 gr. en intraveineuse.

POUCHET, avec 10 gr. en intraveineuse chez un chien, provoqua dans le sang la réaction de la méthémoglobine. Le chien survécut sans avoir présenté de troubles graves, ayant seulement été un peu haletant pendant 1 heure après l'injection.

CHASSEVANT étudia l'action toxique de la saccharine sur des cobayes. Avec 0 gr. 60 par kg. d'animal, la mort des cobayes jeunes survenait en 20 à 60 heures; celle des cobayes vieux, en 10 à 20 jours. A l'autopsie, on constatait une congestion intense des reins, avec tuméfaction de l'épithélium des tubes contournés, dégénérescence hyaline et nécrose. Le foie et les capsules surrénales contenaient des foyers de nécrose.

Si on rapporte à l'homme ces doses toxiques, elles sont d'environ 42 gr. pour un homme de 70 kilos.

Des cas d'intoxication chez l'homme ont d'ailleurs été rapportés.

HELLMANN cite une jeune fille qui délira et présenta une urticaire bulleuse, 12 heures après l'ingestion de 5 gr. de saccharine en pastilles (3 gr. 5 de saccharine pure). Il s'agissait probablement d'une idiosyncrasie.

LEINOFF observa un cas de mort par syncope respiratoire chez un homme qui venait de recevoir une injection intraveineuse rapide de 2 gr. 5 de saccharine en solution dans 2 cc. 5 d'eau, au cours d'une épreuve sur le temps de circulation du sang (méthode FISHER, HIRTZIG et KING).

A la suite d'une épreuve identique, le même clinicien vit une inflammation au bras, qui dut être incisée, et dura 5 semaines; elle ne présentait pas les caractères des abcès ordinaires.

ROBERT rapporte un cas d'intoxication dans une famille, et

la mort d'une jeune fille. Il attribue, ainsi que JOACHIMOGLU les accidents à l'impureté du produit.

ACTION DE LA SACCHARINE SUR LA CELLULE. — Voyons maintenant quelle est l'action de la saccharine sur l'élément primordial des tissus, la cellule; comment elle influence sa reproduction et ses fonctions osmotiques.

On a accusé la saccharine d'avoir un rôle carcinogénique. Ceci résulterait des travaux de ROSS, exécutés entre 1911 et 1914.

ROSS et ses collaborateurs cherchaient à obtenir une prolifération cellulaire anormale, et expérimentaient sur des leucocytes, des cellules épithéliales, ou des amibes, à l'aide d'un grand nombre de substances, naturelles si elles étaient produites dans l'organisme, artificielles dans le cas contraire, dénommées par eux auxetics lorsqu'elles donnaient une stimulation de la cellule, kinetics lorsqu'elles donnaient une prolifération amibienne.

Parmi les auxetics naturels, il y avait la créatine, la xanthine, la globine; parmi les auxetics artificiels, la théobromine, la théophylline, la caféine. Parmi les kinetics naturels, il y avait la choline, la neurine; et parmi les artificiels, l'atropine. L'action des auxetics était nécessaire. Mais, avec la xanthine, par exemple, la présence d'atropine était nécessaire.

Les expérimentateurs prétendirent que la prolifération normale était due aux auxetics apparaissant à la mort des cellules, et que la prolifération anarchique était due à l'action des auxetics en présence des kinetics. Ils effectuèrent sur des animaux vivants des essais qui ne semblent pas avoir été probants.

Pour eux, la saccharine était un auxetic artificiel. Ils se basaient en partie sur le fait que, disaient-ils, elle contenait le groupe amidine, comme beaucoup d'auxetics artificiels. ROSS, après ses recherches aux laboratoires MC FADDEN à l'Institut Lister, affirmait ainsi que la saccharine était un puissant auxetic, comme les autres composés du goudron. « Il est maintenant évident, disait-il à propos de la saccharine, que ce sont ces auxetics du goudron qui donnent naissance à la prédisposition à l'épithélioma dit cancer du goudron et du ramoneur. » Et il ajoutait: « Il est cependant impossible de déterminer par

des statistiques si c'le est une cause prédisposante du cancer de l'estomac, parce qu'utilisée depuis trop peu de temps. »

Nous ne pouvions passer sous silence les expériences de Ross; mais ses conclusions ne sont habituellement pas admises, et ses méthodes sont considérées comme fausses.

D'autre part, on a également incriminé l'usage de la saccharine en corrélation avec la sous-alimentation, dans la production de goîtres (MOLEC).

Une action mieux établie de la saccharine est la diminution de la perméabilité cellulaire. Son influence sur la tension osmotique a fait l'objet de recherches de la part de CARLSON, ELDRIDGE, MARTIN et FORAN. Ils ont entrepris sur des globules de chien des épreuves d'hémolyse comparées avec des solutions de saccharine. Leurs expériences indiquent nettement que la présence de saccharine retarde l'hémolyse. Bien qu'ils ne considèrent pas cette question comme définitivement éclaircie, ils admettent, pour expliquer ce retard, l'hypothèse d'une réduction de la perméabilité globulaire.

ACTION DE LA SACCHARINE DANS LA CAVITE BUCCALE. —
Voyons maintenant quelle action exerce dans l'organisme la saccharine ingérée.

Dans la cavité buccale, la saccharine développe une saveur rappelant celle du saccharose, mais bien différente cependant. Beaucoup moins agréable, elle laisse un arrière-goût amer et une sensation de sécheresse. D'après SALKOWSKI, BLODGETT, BONJEAN, l'amertume apparaît pour de grosses doses de saccharine. BONJEAN incrimine également les préparations mal faites de saccharine soluble. Il nous semble pourtant que le goût amer de la saccharine peut être trouvé avec de très faibles doses.

L'intensité de la saveur de la saccharine est environ de 500 fois celle du sucre de cannes ou de betteraves; 300 fois, d'après certains; 550 fois d'après d'autres. Cette intensité serait plus élevée pour la saccharine pure acide, un peu moins pour les sels de saccharine: 550 fois pour la première; 450 fois pour le saccharinate de soude hydraté; 475 fois pour le saccharinate de soude déshydraté (NEUMANN).

Mais la saveur sucrée est d'appréciation extrêmement va-

riable. Plusieurs facteurs interviennent ici : la susceptibilité individuelle, la nature du solvant, le degré de dilution.

Bien qu'il y ait un certain parallélisme entre le pouvoir sucrant et la conductibilité, il semble que le pouvoir sucrant dépend du degré de dissociation (STAUB). En solution dans l'eau à 5/64, la saccharine aurait un pouvoir sucrant de 190 fois ; et en solution à 5/2048, de 675 fois (MAGIDSON et GORBAT-SCHOW). La saccharine donne à l'eau un goût encore sensible dans une solution à 1/70.000.

La saveur de la saccharine se développe plus lentement que celle du sucre, mais sa persistance est plus grande. Dans certains cas, les prises de saccharine laissent dans la bouche des patients un goût amer et métallique persistant, qui leur donne du dégoût pour cette substance, bien entendu, mais aussi pour les aliments, les boissons, le tabac (BLODGETT, ROSS, WORMS, PAVY, HEDLEY). En association avec du saccharose ou même du glucose, la saveur amère de la saccharine et sa persistance sont très notablement atténuées (M. KLING). La saccharine additionnée au glucose dans la proportion de 1 $\%$, lui donne une saveur identique à celle du saccharose. D'après BONJEAN, si on augmente la dose de sucre par rapport à celle de saccharine, les erreurs de reconnaissance augmentent beaucoup. Associée à des médicaments amers, tels que le sulfate de quinine, la saccharine masque leur saveur désagréable. Dans la bière, elle donnerait un goût désagréable (L'UBREZ, brasseur).

PAUL préconisa l'incorporation de la saccharine, comme antiseptique de la bouche, à des dentifrices que sa saveur pouvait rendre plus agréables. Plus tard, MAXQUAT lui a reproché d'attaquer les dents.

ACTION DE LA SACCHARINE SUR LA DIGESTION. — Nous allons voir maintenant quelle est l'action de la saccharine sur les sécrétions digestives et sur la digestion in vivo, réservant pour une étude particulière le compte rendu de son action in vitro sur les fermentations d'origine digestive. Des phénomènes physico-chimiques accompagnent, en effet, l'action de la saccharine sur les sucs digestifs in vitro, même prélevés sur le vivant, et on doit la distinguer de son action in vivo.

Laissons d'abord de côté certaines affirmations comme celle de GAMESCASSE, qui, en mars 1918, prétendait à la Société de

Thérapeutique que cette substance paralyse électivement les cellules à suc gastrique.

La seule présence de la saccharine dans la cavité buccale stimule par réflexe la sécrétion appétitive de l'estomac.

Ce fait a été bien démontré par CARLSON, ELDRIDGE, MARTIN et FORAN, par le dépôt d'une parcelle de saccharine sur la langue du fistulisé dont l'œsophage était obturé par une lésion cicatricielle et qui a servi à beaucoup de leurs expériences. Pour avoir un terme de comparaison, ces expérimentateurs employaient également le sucre. Ils constatèrent que la saccharine augmentait davantage la sécrétion. Pour eux, cependant, il est douteux que ce soit le goût sapide de la saccharine dans la bouche qui stimule les glandes gastriques à une plus grande sécrétion.

Introduite dans l'estomac, la saccharine augmente la sécrétion gastrique en quantité et la modifie en qualité.

CARLSON et ses collaborateurs l'ont constaté sur leur fistulisé, et sur des chiennes avec des doses de 2 gr. de saccharine. La quantité de suc gastrique, l'acidité libre et totale sont augmentées.

Il en est de même par injection intraveineuse de 0 gr. 5 de saccharine en solution dans 10 cc. d'eau chez la chienne.

L'acidité libre et totale s'accroît avec chaque augmentation de la dose de saccharine.

HARAMAKI constate des modifications analogues de la sécrétion gastrique avec des solutions de saccharine à 1 ou 2 % remplaçant l'eau.

HERTER constate une augmentation de l'acide libre.

BEST a constaté chez dix sujets ayant pris avec un repas de la saccharine, une acidité libre un peu plus élevée que chez des témoins ayant pris le même repas sucré, et la même acidité totale.

DOBREFF ne constate aucun changement dans les sécrétions des chiens ayant reçu des doses prolongées de 0 gr. 03 de sacchariné par kilo.

L'élévation de l'acidité est légère, comparée à la quantité totale d'acide présent.

Par quel mécanisme expliquer ce fait? Dans la production de ce phénomène, la saccharine agit-elle localement dans l'es-

tomac ou après absorption? On ne peut le dire actuellement. La saccharine augmenterait la sécrétion en acide chlorhydrique, et par suite, la quantité de suc gastrique.

De toutes façons, ce fait n'aurait pas de signification pathologique ou thérapeutique, si le sujet est sain (CARLSON et ses collaborateurs, HERTER). Mais il peut aggraver les symptômes d'hyperacidité des ulcères gastriques ou duodénaux, et certains types de maladies nerveuses avec complications gastriques (CARLSON). Il augmenterait les ulcères, d'après Siegfried SANGER, ou tout au moins la douleur des ulcères.

D'autre part, la saccharine diminue le pouvoir peptique du suc gastrique, peut-être parce que sa présence dans le sang autour des glandes gastriques influence la formation zymogène; elle diminue la saccharification des aliments hydrocarbonés et amylacés, par la diastase salivaire et par la zymase intestinale (PAUL, BROUARDEL, LOYE, POUCHET, KUGLER, RICHE).

Cette action de la saccharine a été établie par des expériences faites *in vitro*, que nous réservons pour un exposé particulier. Leurs résultats concordent avec les troubles dyspeptiques observés chez un grand nombre de sujets, sains ou malades, avec des doses très variables de saccharine, même neutralisée.

Au nombre de ceux qui ont signalé des troubles dyspeptiques, signalons d'abord WORMS, qui, le premier en France, en 1888, en rapporta 3 cas à l'Académie de Médecine. Il s'agissait de diabétiques qui, avec des doses de 0 gr. 10 par jour de saccharine de FAHLBERG, en solution légèrement alcalinisée ou en pastilles (0 gr. 03 deux fois par jour), avaient présenté des troubles caractérisés par de l'anorexie, un goût sucré désagréable dans la bouche, un véritable dégoût pour les aliments, de l'écoeurement, des nausées, une pression sourde épigastrique. La suppression de la saccharine avait amené la disparition des troubles et chez l'un des malades, ils avaient reparu avec un nouvel essai, et de nouveau disparu avec la cessation de la saccharine.

STADELMANN, sur 11 malades variés auxquels il donna de 3 à 5 gr. de saccharine par jour pendant 2 à 3 semaines, obtint deux cas de troubles caractérisés par la perte de l'appétit, des nausées, une pesanteur violente à l'estomac.

HERTER a décrit des troubles gastro-intestinaux causés par des doses de 3 gr. en ingestion chez l'homme. Il n'y avait pas de troubles avec 0 gr. 3 à 1 gr. 5.

BORNSTEIN, en prenant 0 gr. 25 par jour, eut souvent des selles diarrhéiques. La proportion des excréments solides était accrue de 20 %. Ils renfermaient davantage d'azote et de graisses, soit libres, soit à l'état d'acides, tandis que l'urine était appauvrie d'une quantité correspondante d'azotates.

KOHLSCHUTTER et ELSAESSER, avec 1 à 2 gr. par jour observent une diminution de l'appétit des diabétiques.

LITTLE note que les malades auxquels il en fait prendre, dans un but thérapeutique, ont malheureusement souvent l'estomac irritable.

JACKSCHE constate de l'anorexie, de la flatulence, des vomissements, de la diarrhée.

PAUL observe des douleurs intestinales après un long usage.

Avec 20 ou 25 gr. par jour, JAVORSKI et ROSENZWEIG produisent des diarrhées.

JACKSON parle de troubles intestinaux.

La plupart des partisans de la saccharine reconnaissent que certains sujets n'en peuvent prendre habituellement sans troubles digestifs.

Sur un chien, BROUARDEL et LOYE observent, avec 0 gr. 30 par jour, de l'inappétence et un profond dégoût pour les aliments.

Sur des chiens et des chats, avec 4 gr. par kg., BECHT provoque des vomissements et de la diarrhée.

Sur la sécrétion biliaire, il ne semble pas que la saccharine ait d'action autrement qu'à très haute dose.

POUCHET, chez un chien qui en avait reçu 10 gr. en injection intraveineuse, note la coloration verdâtre des selles.

ACTION DE LA SACCHARINE SUR L'ABSORPTION. — La présence de saccharine retarde l'absorption intestinale.

Après injection in vivo, dans des segments intestinaux liés, de solutions sucrées, il y a un retard à l'absorption des préparations saccharinées. Ce fait pourrait être attribué uniquement à une action osmotique, ou à un retard apporté à la désintégration du sucre dans l'intestin par les fermentations physiolo-

giques influencées par la saccharine. Mais la saccharine retarde aussi l'absorption intestinale de l'eau (CARLSON), par un mécanisme qui n'est pas encore précisé.

ACTION DE LA SACCHARINE SUR LA NUTRITION. — L'action de la saccharine sur le sang ne semble pas certaine.

MATHEWS et Mc GUIGAN, après injection intraveineuse de 0 gr. 25, trouvent un ralentissement du pouvoir catalytique du sang *in vitro*.

BECHT ne constate aucune influence incontestable *in vivo*, sur des hommes et sur des chiens diabétiques. Mais, après intraveineuse, il observe *in vitro* un ralentissement avec moins de 0,5 % de saccharine.

STEHLE ne constate pas de modification.

FISCHLER et SCHRÖTER, avec moins de 0 gr. 5, ne constatent pas d'augmentation du sucre du sang. Chez le lapin, ils ne voient rien avec moins de 0 gr. 1.

SYLLABA observe une augmentation du sucre du sang et de la consommation en oxygène, sur l'homme et le lapin. Il explique ce fait par le mécanisme d'un réflexe conditionnel de l'intestin grêle à la saveur sucrée, qui provoquerait une réaction d'ordre psychique.

Mais il est un point sur lequel tous les expérimentateurs sont d'accord : c'est que l'usage de la saccharine n'augmente pas le sucre dans l'urine des diabétiques.

En ce qui concerne l'assimilation et particulièrement celle des albuminoïdes et le métabolisme nitrogénique, NEUMANN n'obtient aucune modification avec de faibles doses, mais seulement avec de fortes doses. Sur l'homme, par injection, il n'observe rien avec 3 gr. par jour; avec 4 gr., une diminution de 0,11 % de l'assimilation des albuminoïdes; avec 5 gr., une diminution de 0,94 %, ceci au bout de 10 jours; l'assimilation était encore à ce moment de 82,55 %.

Pour JESSEN, la saccharine n'agit pas sur l'assimilation alimentaire à dose normale.

BORNSTEIN constate avec 0 gr. 075 par jour une absorption momentanée légère de protéine.

MİYADERA, avec 0 gr. 40 par jour et par kg., n'observe aucune altération du bilan nitrogénique des chiens.

FOLIN, administrant par ingestion 0 gr. 15 à 0 gr. 75 de saccharine par jour, pendant 5 mois environ, à 7 hommes sains, n'observe aucune modification tangible du métabolisme.

HERTER, avec 0 gr. 3 à 1 gr. 5 par jour, chez des hommes sains, ne constate aucun trouble du métabolisme. A hautes doses, soit plus de 3 gr. par jour, il fait des constatations identiques.

POUR NEUMANN, la saccharine n'agit pas sur les échanges azotés de l'homme.

ADUCCO et Mosso n'avaient constaté aucune modification des échanges nutritifs.

La saccharine ne trouble pas le métabolisme de croissance des animaux.

LEHMANN a étudié ceci avec 0 gr. 0035 par jour et par animal, sur 3 générations continues de souris, en comparaison avec des souris témoins qui recevaient 0 gr. 5 de sucre par jour et par animal. Il n'y eut aucune différence dans le nombre, la croissance et le développement.

BONJEAN donna pendant 18 mois à un chien et à une chienne 0 gr. 150 de saccharine par jour. Au bout de 8 mois, 3 chiens furent mis bas en bon état. Pendant au moins un an après le sevrage, ils supportèrent une nourriture saccharinée sans troubles de croissance, de poids, d'évolution, de fonctions.

Sur le poids, certains observateurs avaient cru voir des modifications. Celles-ci n'auraient d'ailleurs été que dans le sens d'une diminution, vraisemblablement. Mais les différences constatées ne sont imputables qu'à l'irrégularité du régime des animaux en expérience. Un chien de BRONARDEL et LOYE recevant 0 gr. 30 de saccharine par jour, perdit $\frac{1}{5}$ de son poids en 39 jours. Un autre chien recevant 1 gr. 50 par jour perdit $\frac{1}{7}$ de son poids en 37 jours. Ces deux animaux avaient un régime irrégulier. Les autres observations du même genre qui peuvent être réunies ne sont pas plus probantes.

ACTION DE LA SACCHARINE SUR LES ELIMINATIONS. — Les modifications des fèces et des urines par la saccharine traduisent en grande partie son action sur la nutrition.

BORNSTEIN remarque, avec 0 gr. 25 par jour en ingestion, en plus de la production de selles diarrhéiques, que celles-ci

sont souvent en proportion accrue de 20 %, renferment davantage d'azote et de graisses, soit à l'état libre, soit à l'état d'acides, tandis que l'urine est appauvrie d'une quantité correspondante d'azotates.

REY, CARLSON et ses collaborateurs, constatent une diminution de la densité de l'urine, que la saccharine est susceptible, à dose suffisante, d'acidifier, dans le cas où elle serait neutre ou alcaline dès l'organisme. Cette diminution de la densité traduit une diminution correspondante de la quantité d'urée. La quantité d'urée diminue proportionnellement à la quantité de saccharine absorbée (REY).

ADUCCO et Mosso constatèrent sur un chien que la quantité des chlorures éliminés dans l'urine était plus considérable sous l'influence de la saccharine.

D'après PAUL, aux doses habituelles ne dépassant pas 0 gr. 20, la quantité d'urée, d'acide phosphorique, de sels est inchangée.

HERTER ne constate chez l'homme sain aucun changement du soufre et de l'azote de l'urine, même avec plus de 3 gr. de saccharine par jour.

PETSCHKE et ZERNER n'observent pas d'albuminurie chez l'homme sain, scarlatineux ou rougeoleux, avec 10 gr. par jour pendant des semaines. Les albuminuriques ne sont pas plus malades.

Pour CARLSON, il n'y a pas de symptômes de néphrite par ingestion même de 5 à 20 gr. chez des chiennes néphrectomisées. Mais l'injection intraveineuse révèle une action rénale. 10 gr. dans 25 cc. d'eau injectés dans la saphène d'une chienne n'ayant plus qu'un rein diminue de moitié de la normale l'élimination de la phénolsulfonephtaléine excrétée la première heure, l'élimination tombant à 28,5 % la première heure; 26 % la deuxième heure. 10 gr. de dextrose en intraveineuse n'influencent pas la thaléine. Avec 5 gr. de saccharine en intraveineuse, 32 % est éliminé la première heure; 31,6 % la deuxième. Il y a donc une diminution distincte de l'excrétion la première heure. Sur une chienne à deux reins, 25 gr. en intraveineuse influencent l'élimination de la thaléine la première heure; 0 gr. 50 semblent n'avoir pas d'effet. Les résultats sont identiques sur une autre chienne à deux reins.

On peut donc conclure à une action dépressive temporaire sur les fonctions rénales normales.

D'après CARLSON, le dextrose n'ayant pas d'effet, on doit penser à une action de la saccharine différente de son action sur la tension osmotique. Mais il faut tenir compte de ce qu'une partie du dextrose reste dans l'organisme sous forme de glycogène.

De plus, il ne faut pas oublier que dans le cas d'accidents toxiques par de très fortes doses de saccharine, on trouve à l'autopsie d'importantes lésions rénales.

CHASSEVANT avait observé sur des cobayes, avec 0 gr. 60 par kg. d'animal, la mort en 20 à 60 heures pour les sujets jeunes, en 10 à 20 jours pour les vieux, avec congestion rénale intense, tuméfaction de l'épithélium des tubes contournés, dégénérescence hyaline et nécrose.

La saccharine diminue la fermentation urinaire *in vitro* (ADUCCO et MOSSO) et *in vivo*, ceci est utilisé en thérapeutique (STADELMANN, CLÉMENT, SMITH, LITTLE, REYNIER et MERCIER).

ACTION DE LA SACCHARINE SUR LA RESPIRATION, LA CIRCULATION ET LE SYSTEME NERVEUX. — L'action de la saccharine sur la respiration et la circulation est niée par PETSCHKE et ZERNER, qui, avec 10 gr. ne constatent aucun effet.

PARCHKIS, avec 4 gr. en intraveineuse à des chiens, ne constate aucun trouble circulatoire.

LUTH cite cependant le cas d'un alcoolique qui eut une syncope de 3/4 d'heure, après ingestion de 5 gr. à peine.

Pour HEITLER, la saccharine aurait sur le cœur une action nocive, disparaissant après broyage.

VON EWEYCK fait remarquer qu'une solution à 2 % n'agit pas sur la circulation chez le lapin; et que la survie du cœur de grenouille n'est pas empêchée par l'injection d'une solution à 0,2 %.

KOURKA, essayant de fortes doses pour paralyser la respiration, observe une diminution de la pression sanguine.

POUCHET, ayant injecté 10 gr. en intraveineuse à un chien le vit haletant pendant 1 heure.

KUSAKU, l'employant à hautes doses chez le lapin, la souris, la grenouille, provoque une augmentation de la réflectivité

de la moelle, des convulsions, la paralysie et la mort par paralysie respiratoire.

HELLMANN observe un cas de mort chez l'homme par paralysie respiratoire.

LEINOFF, après une injection intraveineuse rapide chez l'homme, de 2 gr. 50 dans 2 cc. 5 d'eau, observe la mort par syncope respiratoire.

STOKVIS provoque de la somnolence et la mort du lapin blanc avec 2 gr. en intraveineuse.

SCOFONE, avec une intraveineuse de 2 gr. en solution physiologique par kilo de lapin, obtient des contractions tonico-cloniques de la masse dorsale. Avec 2 gr. 5, les phénomènes sont accrus, mais la mort ne survient pas. Avec 3 gr. elle est possible. Elle se produit en 7 à 8 heures pour 3 gr. 5, avec paralysie. Une injection sous-cutanée de fortes doses l'amène chez la grenouille avec des symptômes semblables.

OGIER, dans une observation moins probante, signale la mort d'un chien qui avait pris pendant 3 semaines 1 gr. de saccharine par jour, avec paralysie du train postérieur, diarrhée, conjonctivite et kératite, et à l'autopsie broncho-pneumonie, ce qui ressemble fort à la maladie des jeunes chiens.

ACTION RESUMÉE DE LA SACCHARINE SUR L'ORGANISME. — Pour résumer l'action de la saccharine sur l'organisme, on peut dire que 1°) elle diminue la perméabilité cellulaire; 2°) elle augmente en quantité la sécrétion du suc gastrique; 3°) elle en augmente l'acidité; 4°) elle diminue le pouvoir digestif de la diastase salivaire, de la pepsine et de l'invertine intestinale; 5°) elle retarde, par un mécanisme différent, l'absorption intestinale; 6°) elle retarde l'excrétion rénale; 7°) elle modifie la composition des éliminations dans le sens d'une diminution de l'azote de l'urine et d'une augmentation correspondante de l'azote des matières fécales.

Ces effets, pour des doses modérées, peuvent passer inaperçus et sont négligeables chez la plupart des individus sains. Des doses plus élevées, au delà des quantités nécessaires à l'édulcoration alimentaire habituelle, peuvent provoquer des troubles digestifs ou excrétoires. Des doses très fortes peuvent être toxiques.

V. — ACTION DE LA SACCHARINE SUR LES FERMENTS D'ORIGINE DIGESTIVE

Voyons maintenant l'action in vitro de la saccharine sur les sucs digestifs. Nous avons réservé les expérimentations faites à ce sujet pour une étude spéciale, les digestions in vitro se faisant dans des conditions très différentes des digestions in vivo, et étant accompagnées de phénomènes d'ordre physico-chimique qui peuvent les modifier. Nous verrons successivement l'action de la saccharine sur la diastase salivaire, sur le suc gastrique et sur le suc pancréatique.

ACTION DE LA SACCHARINE SUR LA DIASTASE SALIVAIRE. — La saccharine ralentit la saccharification par la diastase salivaire au-dessus de 0,5 ‰ lorsqu'elle est pure, ne l'influence pas lorsqu'elle est neutralisée.*

KUGLER avait établi, dès le début, que la digestion de l'amidon par la diastase est retardée. D'après EGASSE, à la dose de 0,16 à 0,32 ‰, en solution neutre ou acide, cette action est sensible; il note qu'en solution neutre, la digestion est beaucoup plus active.

BROUARDEL, POUCHET et OGIER établirent qu'en solutions très étendues à 1 ou 2 ‰, la saccharine pure ralentit très énergiquement l'action de la diastase sur l'amidon, et qu'avec une solution neutralisée par le bicarbonate de soude, ce ralentissement n'existe pas d'une façon appréciable.

TORSELLINI constate également que l'action de la ptyaline sur l'amidon est empêchée par la saccharine.

BONJEAN établit que la saccharine pure a une action paralysante considérable sur la ptyaline dans la digestion de l'amidon, action déjà sensible à 1 pour 2.000; et que la saccharine sodique, même à 2,5 ‰, n'a aucune action empêchante, mais plutôt favorisante, par suite de l'alcalinité du milieu.

Pour SALKOWSKI, l'action de la salive sur l'amidon est ralentie par 0,6 ‰ de saccharine pure; mais ne l'est pas après neutralisation.

PLUGGE ne constate pas de ralentissement avec 0,5 ‰, non plus que PETSCHKE et ZERNER. STEVENSON et WOOLDRIDGE n'observent également aucune action avec 2 ‰ de saccharine. Mais il s'agit dans ces cas de saccharine neutralisée.

ACTION DE LA SACCHARINE SUR LE SUC GASTRIQUE. — La saccharine ralentit la peptonisation par la pepsine, soit de l'albumine d'œuf, soit de la fibrine. Cette influence, déjà sensible à 0,05 ‰, est notable à partir de 0,15 ‰, et s'accroît proportionnellement à la dose de saccharine. Ceci est également valable pour la saccharine pure ou neutralisée.

Pour BRUYLANTS, la digestion pepsinique n'est que peu retardée, quelles que soient les quantités de saccharine en présence.

Pour GANS, elle n'a pas d'effet sur la digestion peptique.

Pour PETSCHKE et ZERNER, il n'y a pas d'inhibition si elle est complètement dissoute, même avec plus de 1 ‰.

BROUARDEL, POUCHET et OGIER établissent que 0,2 ‰ ; 0,3 ‰ ralentit la digestion gastrique. •

ADUCCO et MOSSO reconnaissent que la saccharine ralentit la digestion artificielle à la dose de 0,16 à 0,32 ‰. A 0,0064 ‰, elle est sans influence.

Pour PLUGGE, la saccharine retarde notablement la digestion de l'albumine du blanc d'œuf.

KUGLER avait déjà établi ce fait avec la saccharine neutralisée.

D'après EGASSE, 0,15 à 0,32 ‰ ralentit la digestion peptique du blanc d'œuf coagulé, mais ne l'arrête pas. Au-dessous de 0,0064 ‰ la saccharine n'agit plus sur le suc gastrique.

BROUARDEL, POUCHET et OGIER, avec 2 à 3 ‰ retardèrent l'action du suc gastrique sur l'albumine d'œuf coagulée.

Dans d'autres expériences, POUCHET étudiant la digestion à l'étuve à 38° — 39° de l'albumine d'œuf coagulée constata qu'avec 5 ‰ de saccharine elle est retardée notablement. Avec 10 et 15 ‰, le retard était considérable. Avec 20 à 25 ‰, la digestion était très retardée et entravée. Elle était empêchée

à 50 ‰. Mais une partie de la saccharine non dissoute se déposait en parcelles sur l'albumine.

BONJEAN précisa que la peptonisation par la pepsine en solution acide de l'albumine d'œuf fraîchement coagulée n'est pas gênée jusqu'à 0,625 ‰. Au-dessus, elle est entravée et totalement arrêtée à 2,5 ‰.

NENCKI observa une diminution de 1,5 % de l'albumine digérée par la pepsine et l'acide chlorhydrique en présence de 4 ‰ de saccharine.

Pour BERLIOZ, 0,20 ‰ n'a pas d'effet sensible sur le blanc d'œuf cuit, qui se dissout dans la proportion de 98,2 %.

CARLSON et ses collaborateurs ont constaté que la digestion du blanc d'œuf coagulé est plus retardée dans les tubes qui contiennent le plus haut pourcentage de saccharine, et que, même dans les tubes qui en contiennent le moins, elle est quelque peu retardée avec une solution neutralisée. Ils font observer que l'acidité des mélanges n'est pas assez diminuée par rapport aux témoins pour expliquer la différence. Avec la saccharine acide, ils ont des résultats identiques.

NENCKI observe que le retard de la digestion du blanc d'œuf coagulé est proportionnel à la dose de saccharine.

Sur la digestion de l'albumine d'œuf hachée et mélangée, SALKOWSKI ne constatait pas d'effet avec 0,1 %. Mais avec 0,25 % et plus, il se produisait une inhibition marquée. Sur la digestion peptique de la fibrine humide du sang, il ne constatait aucune différence avec la saccharine, même en solution concentrée.

PETSCHKE et ZERNER n'en constataient pas avec 1 % de saccharine neutralisée.

KUGLER observa que 2 ‰ de saccharine neutralisée par un minimum de bicarbonate de soude pour la rendre soluble, mais de réaction encore acide, retardait la digestion de la fibrine de moitié par rapport au tube témoin.

STEVENSON et WOOLDRIDGE déterminèrent que 0,1 % de saccharine ne retarde pas la digestion peptique de la fibrine; que 0,25 % la retardent nettement; et 1 % considérablement.

PLUGGE vit un ralentissement avec 0,5 %.

JESSEN observa une inhibition légère avec 0,04 %, et considérable à doses élevées.

LEHMANN trouva les chiffres de 0,06 à 0,1 %.

UGLOW, avec 1 ‰, constata un ralentissement de 42 %.

PAUL nota que la digestion de la fibrine était très entravée, malgré que la saccharine fût bien dissoute.

Les travaux de ROGER et GARNIER ont démontré que, dans certaines conditions, la saccharine peut activer un liquide peptique parfaitement neutre. Pour un même degré d'acidité, l'acide chlorhydrique qui a un pouvoir spécifique serait plus actif. Mais des doses fortes de saccharine pourraient agir plus efficacement que de faibles doses d'acide, en présence d'une grande quantité de pepsine.

Contrairement à ce qui se passe en présence d'acide chlorhydrique, un excès de ferment n'empêcherait pas la liquéfaction. C'est avec 32 ‰ de pepsine que ROGER et GARNIER ont eu les meilleurs résultats. La liquéfaction augmente avec la teneur en saccharine, même si on dépasse son degré de solubilité.

ACTION DE LA SACCHARINE SUR LE SUC PANCREATIQUE. — Sur la digestion pancréatique, l'action de la saccharine diffère suivant qu'elle est pure ou neutralisée. La digestion pancréatique est retardée notablement avec 1 ‰ de saccharine pure, et cette influence est sensible avec 0,1 ‰. La saccharine neutralisée n'a pas cette action.

Sur la digestion pancréatique, la saccharine a, pour BRUY-LANTS, une action plus sensible que sur la digestion pepsinique. Elle se fait lentement avec 1 % de saccharine.

BROUARDEL, POUCHET et OGIER constatèrent que les solutions très étendues de saccharine à 1 ou 2 ‰ empêchent ou retardent l'action du suc pancréatique sur l'amidon, et que la saccharine neutralisée n'a plus cette action.

BONJEAN montra que la saccharification de l'amidon par la pancréatine n'est pas gênée par la saccharine pure à moins de 1 ‰. Au-dessus, elle est retardée, mais a lieu, même à 2 ‰. La saccharine sodique, même à 2,5 ‰ n'a aucune action empêchante, aussi bien que sur la digestion pancréatique de l'albumine d'œuf fraîchement coagulée.

SALKOWSKI remarque avec la saccharine pure un ralentissement de la digestion pancréatique de l'amidon pour 0,6 ‰.

Pour UGLOW, 0,1 % ralentit de 6 % la digestion des sucres.

SALKOWSKI constate qu'elle n'est pas ralentie avec 0,15 %.

PETSCHEK et ZERNER obtiennent un ralentissement avec la saccharine pure, mais pas avec la saccharine neutralisée.

D'après UGLOW, l'action de la lipase du suc pancréatique n'est pas ralentie avec 1 % de saccharine neutralisée; elle l'est avec la saccharine pure, même à 1 pour 10.000.

Pour expliquer l'action de la saccharine sur les sucres digestifs, diverses raisons sont invoquées.

Pour certains, l'acidité de la saccharine pure ralentirait les processus qui se font en milieu alcalin, pour la diastase salivaire, la trypsine, ou le suc pancréatique, les solutions neutres n'étant pas empêchantes (PETSCHEK et ZERNER, TORSSELLINI).

La saccharine insoluble précipiterait les ferments peptiques (UGLOW, PETSCHEK et ZERNER, CARLSON et ses collaborateurs, GANS). Mais PAUL voit la digestion de la fibrine très entravée malgré que la saccharine soit bien dissoute; pour lui, la saccharine inhibe toute fermentation. Et SALKOWSKI croit à une action spécifique sur la digestion protéique.

Quelles que soient les raisons de son action, un fait demeure: c'est que la saccharine neutralisée a, excepté sur la digestion peptique, une action empêchante beaucoup plus faible que la saccharine pure acide.

VI. — ACTION DE LA SACCHARINE SUR LES FERMENTATIONS DES BACTERIES ET LES VEGETAUX

ACTION SUR LES FERMENTATIONS. — Non fermentation des solutions de saccharine à l'air libre. — Les solutions de saccharine abandonnées à l'air libre ne ferment pas. C'est un fait bien établi depuis les expériences de SALKOWSKI. Il avait observé qu'une solution de peptone additionnée d'une solution de saccharine saturée à froid peut être abandonnée à l'air libre à 30° pendant un temps indéfini, sans trouble ni trace de putréfaction, alors que la solution témoin s'altérerait en 24 heures. Mais, en solution alcaline, la fermentation était retardée, sans être arrêtée.

Fermentation ammoniacale. — La saccharine, même en solution neutralisée, retarde la fermentation ammoniacale de l'urine.

Avec 0 gr. 15 de sel de sodium de la saccharine, il n'y a pas de fermentation après un mois (MARFAN). Avec 0 gr. 03, le développement des germes est différent des témoins. A 1 pour 200, la fermentation est empêchée.

D'après EGASSE, en solution à 32 %, mélangée avec partie égale d'urine, maintenue à 16 ou 17°, la fermentation ammoniacale n'a pas encore commencé au bout de 7 jours.

La saccharine, ajoutée ou prise, retarde la fermentation ammoniacale de l'urine (STEVENSON et WOOLDRIDGE, LITTLE, ADUCCO et MOSO), même dans le cas d'infection urinaire (LITTLE, SMITH).

Fermentation putride. — A 2,5 % au moins, la saccharine sodique empêche la fermentation putride de la gélatine alimentaireensemencée d'albumine en putréfaction. A 2 %, elle la retarde. A 1,5 %, à 1 %, à 0,5 %, elle la retarde légèrement (BRUYLANTS).

1 % de saccharine n'empêche pas la décomposition par putréfaction d'une mixture pancréatique (STEVENSON et WOOLDRIDGE).

ROGER et GARNIER disent que son action antiseptique est faible: les liquides peptiques additionnés de saccharine sont facilement envahis par les bactéries et moisissures; l'infection est d'autant plus rapide que la teneur en pepsine est plus élevée.

D'après SALKOWSKI, une infusion de viande hachée additionnée de saccharine subit une altération complète en 3 ou 4 jours.

Ainsi, pour empêcher la fermentation putride, il faut au moins 2,5 % de saccharine neutralisée.

Fermentation lactique. — A la température de 19 à 21°, 0,03 % de sel de sodium de la saccharine ralentit légèrement la fermentation lactique dans la levure de bière, après 24 ou 48 heures. 0,06 % a la même action. 0,12 la ralentit d'un quart ou plus, mais n'empêche pas l'évolution qui est la même en un temps double des précédents. 0,25 la ralentit davantage mais ne l'empêche pas. Ces pourcentages modifient la fermentation lactique: les parties non formées de levure lactique se couvrent de micoderma aceti. La levure lactique est très allongée.

Dans le lait à 15°, près de 2 ‰ de saccharine pure n'entrave pas la fermentation lactique; 5 ‰ l'entrave.

0,5 ‰ de saccharine neutralisée (en pastilles) ne ralentit pas la fermentation lactique à 15°. 1 ‰ et 2 ‰ de saccharine neutralisée, à 15°, donnent 5 jours après un léger ralentissement de la fermentation lactique.

A 37°, 1 ‰ de saccharine pure ralentit nettement après 78 heures la fermentation lactique du lait. 1,660 ‰ ; 0,825 ‰ ; 0,525 ‰ de saccharine neutralisée (en pastilles), ralentit la fermentation lactique du lait après 78 heures d'élevage à 37° (BONJEAN).

Retenons que même 0,325 ‰ de saccharine neutralisée ralentit la fermentation lactique du lait à 37°, en 78 heures; et que, à 15°, 2 ‰ la ralentissent après 5 jours. Sur la fermentation de la levure de bière, 0,3 % de saccharine neutralisée suffisent à produire un ralentissement, à 20°.

Fermentation acétique. — Pour BRUYLANTS, à 2,5 ‰ la saccharine n'empêche pas la fermentation acétique dans la bière.

A 5 ‰ ; 2 ‰ ; 1 ‰ de saccharine pure, la fermentation acétique paraît gênée et retardée.

A 2 ‰ de saccharine neutralisée par le bicarbonate de soude, elle est gênée et retardée. Mais au-dessous de 0,6 ‰, à 0,2 ‰, à 0,4 ‰, à 0,5 ‰ de saccharine neutralisée, les fermentations acétiques ne sont pas entravées, à 15°. Un mois après, ces fermentations qui étaient parties plus vite que celles des témoins, sont plus complètes à cause de l'alcalinité plus favorable.

A 1 ‰, la saccharine pure ou la saccharine neutralisée ralentissent et diminuent légèrement la fermentation acétique du jus de raisin frais, à 15° ; un peu plus pour la saccharine pure (BONJEAN).

Il faut donc au moins 0,5 ‰ de saccharine neutralisée pour retarder la fermentation acétique dans la bière ; 1 ‰ pour le jus de raisin.

Fermentation alcoolique. — Pour BRUYLANTS, 1 % de saccharine affaiblit la fermentation alcoolique, mais ne l'entrave pas ; 0,013 % n'agit pas.

A 5 ‰, la saccharine pure ralentit la fermentation alcoolique (BONJEAN). A 0,25 ‰ ; 0,50 ‰ ; 1 ‰ ; 2 ‰, elle ne l'entrave pas.

A 2 ‰ de saccharine neutralisée (en pastilles), la fermentation alcoolique n'est pas entravée à 15° environ.

A 0,20 ‰ ; 0,40 ‰ ; 0,60 ‰ de saccharine neutralisée par le bicarbonate de soude, la fermentation alcoolique à 15° n'est nullement entravée. Les fermentations saccharinées dans ces proportions parlent plus vite que celles des témoins, et sont plus complètes un mois après. L'addition de pastilles de saccharine bicarbonatées se montre favorable aux fermentations à cause de l'alcalinité.

1 ‰ de saccharine pure ou neutralisée ne ralentit pas la fermentation alcoolique du jus de raisin frais à 15° (BONJEAN).

A 16 ‰, elle diminue notablement l'action de la levure de bière sur le sucre de raisin. Cette action se manifeste à 30° comme à 10°, et persiste très longtemps.

On peut donc conclure, avec BONJEAN, que les fermentations acétique, lactique, alcoolique aux doses de la pratique courante ne sont pas influencées par la saccharine pure ou neutralisée; à doses plus élevées, la fermentation acétique est gênée et retardée.

ACTION SUR LES BACTERIES. — L'action bactéricide et antiseptique de la saccharine est notablement plus considérable, mais tous les germes n'y sont pas sensibles.

B. vulgare. — A 3 %, la saccharine n'en empêche pas le complet développement (NEUMANN).

B. subtilis. — La saccharine pure à 10 ‰ n'en empêche pas le développement après 3 heures, dans des bouillons stérilesensemencés avec de l'eau de Seine. A 10 ‰, après 18 heures, elle en laisse subsister quelques-uns dans l'eau de Seine chargée de 4.300 germes divers par centimètre cube.

Le *b. subtilis* paraît donc réfractaire à l'action de la saccharine, même pure.

B. termo. — A 1/200, la saccharine en empêche le développement sur ensemencements sur gélatine peptone (MARFAN, ABELES).

La saccharine pure à 1 ‰ détruit 9/10 de *b. termo* dans l'eau de Seine après 12 heures, et à 5 ‰ elle le détruit complètement (BONJEAN).

Le *b. termo* est donc, au contraire du *b. subtilis*, très sensible.

B. coli. — Le bactérium coli présente également une grande sensibilité.

La saccharine pure à 1 ‰ en empêche le développement dans l'eau de Seineensemencée sur bouillons stériles, après un contact de 3 heures. A la même dose, elle détruit en 12 heures 9/10 de *b. coli* dans l'eau de Seine. A 5 ‰, en grande partie non dissoute, elle détruit presque complètement les colonies de *b. coli* en 12 heures dans l'eau de Seine. A 10 ‰, presque totalement non dissoute, elle les détruit complètement (BONJEAN).

La saccharine sodique à 10 ‰ empêche faiblement le *b. coli* dans l'eau de Seine, après 12 heures, celle-ci passant de 4.500 germes par centimètre cube à 1.500. A 5 ‰, après 12 heures, elle a une faible action sur le *b. coli* dans l'eau de

Seine: les germes passent de 3.500 à 3.200 par centimètre cube. A 1 ‰ elle n'empêche pas le développement des colonies dans l'eau de Seine; en 12 heures, les germes passent de 3.500 à 4.800.

Les expériences faites par BONJEAN avec l'acide paramino-sulfobenzoïque montrent que celui-ci, à 1 ‰ fait passer les germes dans l'eau de Seine après 18 heures, de 3.500 à 1.300 par centimètre cube; à 5 ‰, de 5.000 par centimètre cube à quelques colonies punctiformes n'évoluant pas, en 18 heures, dans l'eau de Seine; à 10 ‰, il détruit complètement le *b. coli* dans les mêmes conditions.

A 1 ‰, il n'empêche pas le développement du *b. coli* dans les bouillons stériles ensemencés avec de l'eau de Seine. A 5 ‰ il l'empêche.

Cependant, à 3 ‰, la saccharine n'empêche pas complètement le développement du *b. coli*, d'après NEUMANN. Mais, pour UGLOW, à 1 ‰, elle réagit encore sur le *b. coli*.

In vivo, sur des hommes malades et sains, l'ingestion quotidienne de 2 gr. de saccharine de MONNET (saccharinate de soude contenant 60 ‰ de saccharine pure) détermine une diminution des germes (*b. coli*) considérable (DESCHEEMAKER).

B. de la fièvre typhoïde. — Le *b. d'EBERTH* est réfractaire. A 1 pour 500, la saccharine n'en influence pas le développement d'une façon appréciable (MARFAN).

B. mesentericus. — Le *b. mesentericus* ne subit également pas une influence appréciable. La saccharine pure à 10 ‰ n'en empêche pas le développement après 3 heures (BONJEAN). A 3 ‰, elle n'en empêche pas complètement la croissance (NEUMANN).

Streptocoque de la fièvre puerpérale. — A 3 ‰, la saccharine retarde et entrave, mais n'empêche pas son développement sur ensemencement sur gélatine peptone (MARFAN).

Staphylococcus pyogenes aureus. — A 1/500, la saccharine empêche son développement sur ensemencement sur gélatine peptone, d'après MARFAN; mais il y a désaccord avec les chiffres de NEUMANN, qui dit que même à 3 ‰ elle n'en empêche pas complètement le développement.

B. pyocyaneum. — A 3/100, la saccharine n'en empêche pas complètement le développement.

Vibrio cholerae. — Il est très sensible. A 0,5 % la saccharine réagit encore sur lui (UGLOW).

ACTION SUR LES VÉGÉTAUX. — Sur les moisissures et les champignons, la saccharine est peu active. Elle l'est beaucoup plus sur le plankton. VERSCHAFFELT a étudié son action sur la pomme de terre, la digitale, le polygonium sur lesquels elle a une influence nocive.

Sur la germination des petits pois, VERSCHAFFELT a observé un arrêt presque complet avec 2,4 % de saccharine sodique, et un retard avec 0,2 %.

BROUARDEL et LOYE, expérimentant son action sur la germination des graines de cresson alénois, constatèrent que les solutions à 1 ‰ de saccharine pure la retardaient, et l'empêchaient presque à 2 ‰. La saccharine neutralisée avait la même action.

A la suite des expériences de BROUARDEL et LOYE, BONJEAN en étudia l'action sur les semences de blé, d'avoine, de gypsophylle et de cresson. Il en résulta que 1 ‰ de saccharine pure empêche la germination et que 1 ‰ de saccharine neutralisée la réduit à de faibles proportions.

VII. — A QUOI SONT DUES LES PROPRIETES DE LA SACCHARINE ? SES AVANTAGES ET SES INCONVENIENTS

RAISONS DES PROPRIÉTÉS DE LA SACCHARINE. — En présence de ces actions généralement concordantes de la saccharine sur les ferments, digestifs ou non, sur les microbes, sur les plantes, on se pose la question de savoir à quoi sont dûes ses propriétés empêchantes, ou, exceptionnellement favorisantes.

Il nous semble d'abord que, dans le cas de la saccharine de FAHLBERG, il convient de ne pas sous-estimer ce qui est dû à la présence d'acide parasulfaminobenzoïque, dont BONJEAN a démontré le pouvoir bactéricide sur le *b. coli* dans l'eau de Seine.

Mais les propriétés de la saccharine elle-même n'en sont pas moins certaines, et on doit sans erreur possible leur attribuer la presque totalité de l'action de la saccharine de FAHLBERG.

Dans certains cas, l'acidité semble avoir le principal rôle, et ceci est corroboré par le fait que la saccharine neutralisée possède un pouvoir beaucoup moindre.

Les expériences de Aducco et Mosso, qui faisaient vivre un mois des grenouilles dans une solution de saccharine neutralisée par la soude, ou celles de BONJEAN, qui maintenait sans trouble des cyprins gris dans une solution d'eau de Seine également neutre, alors que les mêmes animaux ne peuvent vivre plus de 24 heures dans une solution de saccharine pure, sont en faveur de cette interprétation.

Il en est de même en ce qui concerne les fermentations

digestives. Alors que 1 ou 2 % de saccharine pure empêche l'action de la salive sur l'amidon, l'action de la saccharine neutralisée est nulle. La saccharification de l'amidon par le suc pancréatique est empêchée par 1 à 2 0/00 de saccharine pure, et ne l'est pas sensiblement par la saccharine neutralisée.

Dans d'autres cas, la saccharine neutralisée semble avoir une action favorable, par exemple dans la fermentation de la levure de bière faite par BROUARDEL, POUCHET et OGIER.

Il est évident que l'acidité ou l'alcalinité du milieu interviennent dans les fermentations, et ceci suffit à expliquer une partie du rôle de la saccharine. On comprend de même qu'elle fasse coaguler le lait ou empêche la fluidification de la gélatine.

On a d'ailleurs étudié l'action de la saccharine comparativement à celle d'autres acides. L'acide salicylique, par exemple, serait moins antiseptique pour l'urine, mais plus actif sur les sucs digestifs, à 82 %, que la saccharine. L'acide benzoïque aurait une action identique sur les ferments digestifs. On a comparé l'action de la saccharine à celle de l'acide acétique, de l'acide sulfurique et de l'acide chlorhydrique, sur la saccharification de l'amidon par la ptyaline : à 0,16 % (0,50 % $\text{SO}_4 \text{H}_2$), H Cl au même degré d'acidité aurait une action plus énergique sur la ptyaline.

On a titré l'acidité de la saccharine: 1 gr. = 0 gr. 245 $\text{SO}_4 \text{H}_2$; l'alcalimétrie est pour les pastilles du commerce: 1 gr de pastilles en solution dans 1.000 cc. d'eau = 0 gr. 098 Na OH .

SALKOWSKI attribue l'action de la saccharine en grande partie à son acidité. PETSCHER et ZERNER croient qu'elle n'a pas d'action lorsqu'elle est neutralisée et complètement dissoute.

Néanmoins, la saccharine neutralisée agit dans beaucoup de cas au même degré que la saccharine pure acide. Il en est ainsi, pour ne retenir qu'un exemple parmi tant d'expérimentations comparatives qui ont été faites, dans la germination du cresson alénois étudiée par BROUARDEL, POUCHET et OGIER. D'ailleurs, même neutralisée, la saccharine empêche la fermentation de l'urine, et peut produire des troubles observés en clinique (WORMS).

Il semble donc qu'un autre mode d'action que la réaction du milieu intervienne parfois.

Quoi qu'il en soit, en plus de ses propriétés antifermentatives et antiseptiques, la saccharine possède une action sur la perméabilité cellulaire, qu'elle diminue, et peut-être d'autres influences, dont certaines expériences, comme celles de CARLSON, semblent avoir révélé l'existence, sans pouvoir les préciser.

AVANTAGES ET INCONVENIENTS. — Rapportons-nous-en donc à ces propriétés pour apprécier les avantages et inconvénients de la saccharine, sans faire d'inutiles comparaisons avec le sucre ou l'alcool, qui, dans des expériences comparées, faussent les résultats par des phénomènes physico-chimiques surajoutés.

Des propriétés de la saccharine, il résulte, théoriquement, que pure, c'est-à-dire acide, additionnée du minimum alcalin indispensable à sa solubilisation, elle peut être employée en thérapeutique. Sa place serait intermédiaire d'après MERCIER, entre les solutions boriquées à 15 0/00 et les solutions d'acide salicylique à 1 0/00. Elle peut être employée comme antiseptique digestif (PAUL, MARFAN), et urinaire (STADELMANN, CLEMENT, SMITH, LITTLE). Comme antiseptique buccal, son usage, préconisé par PAUL dans les dentifrices, paraît contrindiqué, car elle aurait une action nocive sur les dents (MANQUAT).

Neutralisée, la saccharine n'a plus d'intérêt aussi considérable en thérapeutique. Mais elle a été utilisée comme moyen de diagnostic, pour la mesure du temps de circulation sanguine.

Après une injection intraveineuse rapide de 2 gr. 50 de saccharine en solution dans 2 cc. 5 d'eau, on calcule le temps, généralement de 8 à 16 secondes, écoulé jusqu'à l'apparition de la saveur sucrée sur la langue. C'est une méthode dangereuse, qui a donné des accidents, dont un cas de mort.

Le principal usage de la saccharine neutralisée consiste donc dans sa substitution au sucre dans l'alimentation. En elle-même, elle est sans danger à doses modérées, même pendant longtemps, chez la plupart des individus sains. Les doses utilisées habituellement pour l'édulcoration des aliments et des boissons sont loin des doses toxiques ou des doses suscep-

tibles de créer des troubles dans les fonctions de l'organisme.

Il convient de considérer comme quantités moyennes 0 gr. 025 de saccharine par dose et 0 gr. 10 par jour.

La saccharine, n'ayant aucune valeur nutritive, participe aux inconvénients des autres condiments qui, par suite de leur pouvoir d'exciter les sécrétions, peuvent, s'ils sont employés avec excès, déterminer des irritations gastro-intestinales. Elle n'en possède pourtant pas les avantages. En qualité de condiment, elle ne procède que par l'analogie de sa saveur avec celle du sucre. Mais les sensations gustatives développées par le sucre ont pour but de provoquer les sécrétions destinées à sa propre digestion. L'utilisation de la saccharine seule en qualité de condiment semble donc sans but physiologique. C'est une simple supercherie, assez grossière d'ailleurs, la saveur de la saccharine ne rappelant que de loin celle du sucre.

Cependant, la saccharine neutralisée n'a pas perdu toutes ses propriétés antiseptiques. On doit donc déconseiller ou surveiller son emploi chez les dyspeptiques et chez les sujets atteints de maladies de la nutrition. Son emploi, théoriquement illogique chez le diabétique au point de vue biologique, est donc à surveiller. WORMS disait d'ailleurs que chez ce malade, c'est une loi de maintenir les fonctions digestives dans leur intégrité. Il concluait qu'on ne devait lui permettre que 0 gr. 05 à 0 gr. 10 de saccharine par jour.

En raison de son action hyperacidifiante sur le suc gastrique, il est prudent d'observer les mêmes précautions chez les ulcéreux gastriques ou duodénaux, récents ou anciens.

D'autre part, la saccharine neutralisée conserve ses propriétés sur la tension osmotique. Son emploi chez les rénaux ne peut donc être permis qu'en cas de perméabilité suffisante. En cas de lésions étendues à la totalité ou à la presque totalité du tissu rénal, le retard qu'elle apporte à l'excrétion est susceptible de provoquer une accumulation dans l'organisme des substances toxiques telles que l'urée.

Chez les femmes enceintes, l'emploi de la saccharine doit être particulièrement limité aux doses normales, en raison des troubles dyspeptiques possibles et de son passage au fœtus.

Chez les femmes qui allaitent, l'usage de la saccharine doit être modéré. On doit se rappeler qu'au-dessus d'une certaine

concentration dans le sang, elle est susceptible de passer dans le lait.

Enfin, en raison de ses propriétés antiseptiques et de son action sur l'osmose, on comprendra que son emploi est contre-indiqué chez le nourrisson, dont la flore gastro-intestinale est particulièrement sensible.

Faut-il ajouter, en raison des phénomènes d'idiosyncrasie possibles, bien que certainement très rares, que son emploi ne doit pas être renouvelé chez les individus sensibilisés?

Ceci ne concerne que l'emploi connu et contrôlé de la saccharine, ou contrôlable. En fraude, elle peut constituer un danger considérable, à cause du fait que les doses peuvent être exagérées, et que des sujets sains, et à plus forte raison ceux chez qui elle est contraindiquée, peuvent en être victimes; et surtout, à cause du fait qu'elle agit ainsi en substitution d'une quantité de sucre qui peut être importante.

VIII. — LE SUCRE

HISTORIQUE. — Le saccharose existe dans la nature dans les végétaux à chlorophylle. Produit de l'assimilation chlorophyllienne, il sert en partie aux combustions vitales de la plante, en partie à la constitution de ses réserves. D'où son accumulation dans certains points des organismes végétaux : dans les racines : carottes, navets, betteraves ; dans les tiges : canne à sucre, maïs, sorgho, érable ; dans les fruits : caroube, pomme, poire, raisin, prune, banane, datte.

Bien qu'il existe donc dans les végétaux en proportion convenable pour un régime équilibré, l'homme, pour sa consommation médicamenteuse et alimentaire chercha à l'extraire des plantes qui en étaient le mieux pourvues, et perfectionna au cours des temps les moyens de l'obtenir abondamment, aussi pur que possible, et à moindres frais.

L'extraction et la consommation du sucre (dont le nom vient de scharkara, sanscrit de l'Inde orientale, par suchur pour les Indous), remonte à la plus lointaine antiquité.

Il fut d'abord extrait de la canne (de l'hébreu *kaneh* qui veut dire roseau). La canne à sucre existait en Asie orientale, archipel Indien, Siam, Cochinchine et sud de la Chine, d'où elle passa dans les Indes. Aux Indes de l'ouest on a découvert des restes de meules qui semblent bien avoir été utilisées à l'écrasement des tiges de canne.

Alexandre le Grand, dit-on, ramena des Indes en Grèce la canne à sucre.

Les Grecs, les Latins, les Arabes, connaissaient le sucre extrait de la canne. Mais il paraît bien que seuls les derniers connaissaient l'art de le blanchir et de le cristalliser. Ils l'utilisaient sous une forme reconnaissable pour être le sucre candi (peut-être du nom de l'île de Candie ou du persan *chand*, su-

cre) : miel de roseau des auteurs anciens : Théophraste (trois siècles avant notre ère), Dioscoride et Pline (au 1^{er} siècle). Mais ils ne l'employaient guère que pour ses propriétés thérapeutiques.

D'après Paul d'EGINE, le sucre était encore peu répandu au VII^e siècle.

Ce qui est certain, c'est que la canne passa des Indes aux rives de la mer Rouge et de la Méditerranée orientale jusqu'en Egypte, et à Rhodes, à Chypre, en Crète, en Sicile (IX^e siècle).

Les Italiens, qui étaient alors maîtres du commerce et de la navigation en Méditerranée, importèrent le sucre d'Alexandrie où il était moins cher en Occident. Venise devint le principal centre de ce commerce au XIV^e siècle, et le raffinage y fut découvert à la fin du XV^e siècle.

L'influence des Croisades contribua à répandre l'usage du sucre dans les pays occidentaux.

D'autre part, les Arabes, à la suite de leur conquête avaient implanté la canne à sucre en Espagne (Murcie, Valence, Grenade). De là, les Espagnols et les Portugais la transplantèrent aux Canaries et à Madère. Peu après la découverte de l'Amérique, la culture de la canne fut introduite aux Antilles. Les Espagnols firent connaître à travers le monde la fabrication du sucre. A Saint-Thomas, en 1520, il y avait plus de 60 sucreries dont la production dépassait 2.000.000 de kilogrammes. A Hispaniola (Saint-Domingue), découverte par Christophe Colomb, il y avait, en 1518, 28 sucreries; et les droits d'entrée du sucre permirent la fondation des palais de Tolède et de Madrid par Charles-Quint. La culture de la canne prit une importance particulière au Brésil, d'où les Portugais importèrent le sucre par Lisbonne.

Le commerce en passa ensuite aux mains des Hollandais, qui le monopolisèrent grâce au bon marché de leurs prix de fret, et l'importèrent des Antilles.

C'est alors qu'intervint le bill anglais du 1^{er} décembre 1651, et l'Acte de Navigation qui fut renouvelé sous Charles II en 1660, par lequel le commerce d'importation dans leur métropole était réservé aux navires anglais pour toutes les marchandises d'origine d'Asie, d'Afrique, d'Amérique, et des possessions nationales. Les marchandises en provenance d'Europe

étaient réservées aux navires anglais ou de construction et de propriété des pays d'exportation.

Bien que la France, à son tour, commençât à protéger ses établissements des Indes (ordonnances des 24 février 1634 et 12 février 1635), le commerce du sucre passa et resta aux mains des Anglais, qui en étaient encore maîtres au XIX^e siècle. Le sucre consommé alors en Europe venait d'Amérique. En Espagne cependant, une partie était produite sur place, dans la province de Murcie où, en 1789, il y avait encore vingt fabriques.

A cette époque, depuis longtemps déjà, la richesse en saccharose de la racine de betterave était connue. Olivier de SERRES, en 1605, l'avait mentionnée. En 1747, un berlinois, André-Sigismond MARGRAFF, avait indiqué le moyen de l'extraire (Expériences chimiques faites dans le dessein de tirer un véritable sucre des plantes qui croissent dans nos contrées). C'est à lui surtout qu'en revient la technique. En 1786, l'abbé de COMMEREL introduisit en France la betterave de Silésie. Un peu plus tard, en 1800, ACHARD, directeur de la classe de physique de l'Académie des Sciences de Berlin, descendant d'un Français émigré en Allemagne lors de la révocation de l'Edit de Nantes, organisait, avec l'appui de Frédéric-Guillaume III, roi de Prusse, la culture et le traitement industriel de la racine de betterave, dans ses propriétés de Cunern, près de Steinau, en Basse-Silésie.

La betterave utilisée était alors la betterave de Silésie, dont la racine était particulièrement riche en saccharose. La première usine fut fondée en Allemagne en 1802, semble-t-il. D'autres furent établies jusqu'en 1806 (victoire d'Iéna).

Le Blocus Continental privant alors la France de son approvisionnement régulier, Napoléon avait fait entreprendre des recherches sur de nouvelles sources de sucre. On avait fait des essais sur les raisins principalement, et aussi sur les maïs, pommes, érables, mais on n'avait obtenu que des sirops.

Les essais tentés sur la betterave ayant été plus fructueux, l'Empereur les encouragea. Le gouvernement distribua des récompenses.

La première usine en France fut établie au centre de la région où la betterave de Silésie avait été implantée, à Lille, par CRESPEL. Sa production de 400 kilos de sucre seulement la

première année, passa la deuxième année à 10.000 kilos. Une raffinerie fut alors établie à Arras.

Le 15 janvier 1812 furent créées par décret cinq écoles de chimie pour la fabrication du sucre de betteraves: Paris, Wachenheim, Douai, Strasbourg et Castelnaudary; et quatre fabriques impériales de sucre de betteraves, qui devaient produire, en 1813, 200.000 kilos de sucre. Une fabrique instituée par la Couronne, à Rambouillet, devait donner à la même époque 20.000 kilos de sucre.

Après la fin du Blocus et l'invasion, les industries nationales du sucre périclitèrent jusqu'à ce que des mesures de protection fussent prises. Ensuite, des sucreries, dont beaucoup firent faillite par suite de l'incompétence de leurs dirigeants, furent créées si nombreuses qu'en 1837, on en comptait en France 550.

Au début du XIX^e siècle, la richesse de la betterave en saccharose était d'environ 5 %. La consommation du sucre dans le monde, était de 500.000 tonnes par an, provenant en partie de la betterave, en partie de la canne.

La richesse de la canne en saccharose, la richesse de la betterave en saccharose, et la consommation du sucre extrait devaient s'accroître au cours du XIX^e siècle, en suivant une courbe continuellement progressive.

Au début du XX^e siècle, par suite de sélections opérées sur les plants, la richesse de la racine de betterave était passée à 18 % de saccharose.

La richesse de la canne à sucre, qui, jusqu'en 1885, n'avait pratiquement pas augmenté, fit des progrès soudains, lorsqu'à cette époque SOLTWEDEL en fit voir les premières graines à Java. La canne, qui jusque-là était considérée comme stérile et reproduite par bouturage soit des rejetons de la racine, soit des nœuds supérieurs, fut alors sélectionnée.

CONSUMMATION. -- La consommation annuelle de sucre dans le monde, de 120.000 tonnes, en 1738, passa à 245.000 tonnes en 1775; à 620.000 tonnes en 1838; à 13.000.000 de tonnes en 1900, 6.000.000 provenant de la canne, 7.000.000 de la betterave; à 18.200.000 tonnes en 1913, dont 9.200.000 provenant de la canne et 9.000.000 de la betterave; à 19.620.000 tonnes en 1924, dont 13.650.000 provenant de la canne et

5.970.000 de la betterave; à 26.800.000 tonnes en 1932, dont 18.140.000 provenant de la canne, et 8.660.000 de la betterave; à 28.000.000 en 1939, dont 18.400.000 provenant de la canne et 9.600.000 de la betterave.

La consommation du sucre en France, de 2 kg. 300 par habitant en 1831, monta à 20 kg. 100 par habitant en 1922, et à 33 kg. 200 par habitant en 1935, par augmentation continue, avec de légères rémissions d'un kilogramme par habitant en 1848, d'un kilo et demi sur l'année précédente en 1870, avec de nouvelles baisses en 1872, et entre 1914 et 1918 (les chiffres n'en sont pas donnés par la Direction des statistiques), avec une baisse légère de 1 kg. 100 par habitant en 1934.

La consommation totale de sucre en France est passée de 110.000 tonnes en 1837 à près de 1.500.000 tonnes en 1939.

En France, la consommation du sucre de betteraves est passée par les variations suivantes: 40.000 tonnes en 1837 ; 966.900 tonnes en 1913; 490.000 tonnes en 1924; 874.400 tonnes en 1932. On voit, par ces chiffres, combien l'industrie sucrière en France avait souffert pendant la guerre de 1914-1918. On s'efforça de la faire revivre, et l'importation du sucre de canne diminua de 483.600 tonnes en 1923 à 342.500 tonnes en 1935.

Par l'examen de l'ensemble de ces chiffres, on peut se rendre compte que la consommation mondiale annuelle totale du sucre est en voie d'augmentation considérable, que le sucre de canne y prend une place de plus en plus prépondérante en comparaison avec le sucre de betterave.

Cependant, en France, par suite du développement progressif des industries sucrières de la région du Nord, la consommation du sucre de canne diminue à l'avantage du sucre de betterave.

Le développement de ces industries est conditionné avant tout par la sélection des plants et l'augmentation des cultures. Les procédés d'extraction du sucre n'ont pas sensiblement varié.

FABRICATION. — Sa fabrication se fait schématiquement de la façon suivante.

On épuise par l'eau à 60° ou 70° les betteraves divisées après lavage en tranches minces (cossettes). Il en reste un

résidu solide, les tourteaux, et un jus que l'on traite par la chaux entre 60° et 80° (défécation), et à l'acide carbonique à plusieurs reprises (double carbonation). Les matières albuminoïdes coagulées sont éliminées par filtration à la presse.

On décolore ensuite le jus par filtration au noir animal ou par l'anhydride sulfureux.

On évapore à basse pression, et à basse température pour éviter l'interversion du sucre.

Le sirop obtenu, concentré par chauffage dans le vide et laissé au repos à plus basse température, donne des petits cristaux blancs, qui constituent le sucre en grains.

On recommence à plusieurs reprises la décoloration et les opérations suivantes.

Le sucre obtenu par la première cristallisation peut être mis dans le commerce. Les sucres obtenus par les cristallisations suivantes doivent être raffinés, car ils sont colorés et fermentescibles facilement.

Le résidu constitue la mélasse, utilisée pour la fabrication du rhum.

L'extraction du sucre de canne ne diffère pas sensiblement.

Après écrasement ou division des tiges, on chauffe à 60° le jus ou le vesou additionné de chaux. Les matières albuminoïdes coagulées sont centrifugées. On décolore au noir animal, on concentre, et on obtient par refroidissement le sucre brut cristallisé (cassonade), qui doit être raffiné.

Pour raffiner le sucre, on le dissout dans un tiers d'eau. On clarifie au noir animal et au sang de bœuf, on filtre sur filtre TAYLOR, puis, pour décolorer, sur filtre à noir animal ou à charbon végétal.

On procède ensuite à la cuite dans le vide, comme précédemment, et on obtient par cristallisation le sucre en grains.

Pour obtenir le sucre en pain, on fait cristalliser dans des moules le sirop agité à chaud.

Par refroidissement très lent, en plusieurs jours, on obtient le sucre candi.

Notons, à côté des procédés de fabrication du sucre, que la synthèse en a été faite en 1928, par PICTET et VOGEL.

PROPRIETES. — Le saccharose, dont la formule est $C_{12}H_{22}O_{11}$, et le poids moléculaire 342,17, se présente sous la forme de petits cristaux clinorhombiques, à facettes hémédriques, incolores, de densité 1,58.

Sa saveur propre est intermédiaire à celle du fructose et du glucose.

Fondant à 160° , il donne, par refroidissement, le sucre d'orge, qui repasse à l'état de sucre cristallisé.

A 180° , le sucre donne une formation de dextrose et lévulose.

A 215° , il se caramélise.

Au dessus, il se décompose en eau, en produits hydrogènes carbonés et acide acétique (GRAHAM), laissant le charbon de sucre, qui brûle sans résidu.

Le sucre est très soluble dans l'eau, d'autant plus qu'elle est à plus haute température:

1 pour 5/10 d'eau à 15° ;

1 pour 1/10 d'eau à 130° .

Sa solubilité dans l'eau augmente par addition de nitrates et carbonates alcalins, de chlorure de calcium (LEBEAU et COURTOIS).

Le sucre est soluble dans l'alcool éthylique, d'autant plus que le titre est moins élevé.

A une température de 14° :

1 partie pour 0,794 d'alcool à 30° .

1 partie pour 2 parties $1/2$ d'alcool à 60° .

1 partie pour 92,068 d'alcool à 90° .

Il est insoluble dans l'alcool méthylique, l'éther, la glycérine, l'acétone.

Les solutions aqueuses de saccharose sont dextrogyres, d'autant plus que la concentration est plus faible, et la température plus basse.

C'est sur ce fait que repose sa méthode de dosage, au moyen du polarimètre et des tables de CLERGET.

Le saccharose ne réduit pas la liqueur de FEHLING lorsqu'il est pur, et sa solution au $1/20$ doit être neutre au tournesol.

Sa formule étant $C_{12}H_{22}O_{11}$, le saccharose, qui est un bihexose, est formé à parties égales de glucose et lévulose.

Il s'hydrolyse, soit à haute température, ou mieux, chauffé avec quelques gouttes d'acide sulfurique, soit sous l'action de ferments (invertine de la levure de bière, sucrase de l'intestin), se dédoublant en ses deux composés plus simples, qui subissent ensuite des transformations diverses, selon la nature de la fermentation.

Sous l'influence des ferments digestifs, le saccharose constitue ainsi un aliment rapidement absorbé et directement utilisable par l'organisme.

En plus de sa valeur énergétique, il a une action sur le métabolisme des graisses, des protides et de l'eau.

Ses propriétés antitoxique et diurétique sont utilisées en thérapeutique.

PLACE DU SUCRE DANS LA RATION ALIMENTAIRE. — Sa place dans la ration alimentaire est délimitée par le fait que celle-ci doit être équilibrée et suffisante.

La ration alimentaire quotidienne totale d'un homme au repos peut être calculée sur la base de 35 calories par kilogramme, soit pour un homme moyen les quantités suivantes :

Albumines (moitié du règne animal, moitié du règne végétal) :	104 gr. 6
Graisses :	65 gr. 8
Hydrates de carbone :	417 gr.

auxquelles il faut ajouter des vitamines, des sels et de l'eau.

Dans une telle ration, le sucre tient une place importante : environ 30 grammes par jour.

Pour un régime de travail modéré, il faut évidemment beaucoup plus, soit 40 calories par kilo, et pour le travail de force, 45 calories par kilo. Il convient de remarquer que, dans ce cas, le supplément de calories doit être fourni par les hydrates de carbone.

Pour l'enfant, de sept à quinze ans, il faut un régime spécial. Ses dépenses sont de trois sortes :

1°) Dépense de fond, correspondant au métabolisme basal ;

2°) Dépense de travail, considérable chez l'enfant normal, à cause de sa mobilité, surtout l'été;

3°) Dépense de croissance, variable, suivant qu'il s'agit d'une période de croissance lente, ou d'une poussée de développement, atteignant 2 à 8 % des dépenses totales.

Le régime alimentaire de l'enfant doit lui apporter au total de 60 à 80 calories par kilo et même 100 calories (RICHET).

Le pourcentage des éléments de sa ration doit être:

Hydrates de carbone	55 %
Graisses	30 %
Matières protéiques	15 %

Des variations peuvent intervenir, selon la saison et le genre de vie de l'enfant, les hydrates de carbone devant être donnés en plus grande quantité l'été, à cause du plus grand effort musculaire. Il est évident que dans ces hydrates de carbone, le sucre doit avoir une place importante.

En effet, les hydrates de carbone, amylacés, hexoses, bihexoses dont le saccharose est le principal, équilibrés avec les graisses et les matières protéiques, doivent l'être également entre eux.

Du fait que le sucre occupe une telle situation dans la ration alimentaire humaine, doit-on conclure qu'il est indispensable à une bonne hygiène alimentaire? Oui, le sucre est indispensable sous une forme ou sous une autre.

Les Anciens l'absorbaient dans les légumes et les fruits, dont ils faisaient une grande consommation, en quantités équivalentes à celles que, depuis peu de temps d'ailleurs, l'industrie contemporaine met à notre disposition, sous la forme de sucre extrait. Les habitudes alimentaires ont changé, mais les aliments sont les mêmes sous des formes différentes.

Ceci revient à dire que le sucre du commerce n'est pas indispensable, pourvu qu'on le remplace dans l'alimentation par un apport supplémentaire de légumes et de fruits à saccharose.

La suppression de ceux-ci et du sucre entraînerait un déséquilibre dans la ration hydrocarbonée et dans la ration alimentaire totale. Ce déséquilibre ne pourrait être supprimé ni qualitativement, ni quantitativement. Il pourrait cependant

être compensé dans une certaine mesure par la substitution d'autres hydrates de carbone de composition voisine, bihexoses ou hexoses. Mais il est certain que l'augmentation exagérée des amylacés farineux et féculents, tels que pain, haricots, secs, lentilles, pois secs, pommes de terre, conduirait à des troubles dyspeptiques et à un certain degré de déminéralisation.

Ce qui est donc grave, pour l'équilibre et la suffisance d'un régime alimentaire, ce n'est pas tant l'absence de sucre du commerce, que l'impossibilité d'y suppléer par une augmentation des hydrates de carbone voisins.

Le déficit en hydrates de carbone peut déterminer, en dehors de la sous-alimentation qui en est le principal méfait, un inconvénient moins grave, et d'ailleurs encore discuté: la production d'acidose. « Les graisses sont brûlées au feu des hydrates de carbone », a dit ROSENFELD; et en l'absence de ceux-ci, il y a production de corps cétoènes.

Tels sont les accidents d'acidose dans le cas des diabétiques.

Les autres accidents d'acidose signalés imputables à une telle cause sont connus sous le nom de vomissements acidosiques des enfants. La plupart des cliniciens en admettent la pathogénie. Certains la contestent (KINDLAY, THURSFIELD, PATERSON, WALLACE).

Pour les combattre, on prescrit généralement des hydrates de carbone.

Quant à la consommation exagérée du sucre, on l'incrimine dans la production des caries dentaires, surtout chez l'enfant, et de troubles gastro-intestinaux par irritation. Il est certain que le sucre, étant un condiment, possède un pouvoir d'excitation sécrétoire tel que si on en fait une consommation excessive, cette dernière hypothèse ne peut être exclue. Mais les caries dentaires qu'on lui reproche, semblent dues à d'autres fautes d'hygiène alimentaire.

On a reproché aussi à l'abus du sucre, la création, par suite de son taux continuellement élevé dans le sang et de la sécrétion insulinique exagérée qui s'en suit, d'un état d'épuisement des îlots de LANGERHANS susceptible de conduire au diabète.

Il suffit de se rendre compte que dans les pays à grande consommation de sucre, tels que la République Argentine, Cuba, Hawaï, la mortalité par diabète est faible, tandis que c'est l'inverse dans certains pays à faible consommation de sucre, comme la Hollande et l'Union Sud-Africaine, pour ne pouvoir admettre d'emblée une pareille assertion.

D'autres cliniciens (PATON, CAMERON) considèrent l'excès de sucre comme prédisposant aux infections et à l'artériosclérose.

Si, chez certains malades, on doit restreindre l'usage du sucre, chez d'autres, par contre, il convient parfois de le prescrire.

Il s'agit des malades dont la diurèse doit être activée, ou de ceux qui, cardiaques, ont besoin de l'appoint énergétique du sucre. « Il est indispensable de donner du sucre aux cardiaques », écrit M. LOEPER.

Ainsi, de l'antiquité à nos jours, nous voyons que le sucre, sous une forme naturelle ou industrielle, entre dans l'alimentation et la thérapeutique.

Si son abus présente des inconvénients, sa carence en a de beaucoup plus graves.

Il n'est pas indifférent de le supprimer ou de le diminuer exagérément sous une forme, sans compenser ce déficit par un apport sous une autre forme, ou par la substitution de produits de composition, de propriétés et de valeur alimentaire analogue.

LE SUCRE ET LES RESTRICTIONS ACTUELLES. — Les importations de sucre de canne en France sont actuellement réduites à une quantité infime ; et bien que les fabriques du Nord, sauf une ou deux exceptions, n'aient pas été détruites, la production française de sucre de betteraves, pour la récolte 1940-1941 est de 430.000 tonnes seulement, par suite de l'impréparation des betteraves, du manque de moyens de transport, et de la transformation de certains terrains de culture.

Ce chiffre de 430.000 tonnes donnerait un peu plus de 10 kilos de sucre par habitant. Or, le rationnement attribue à chaque Français une part qui, compte tenu des 500 grammes

mensuels fixés pour la plupart des individus, et des suppléments dont bénéficient les enfants ou les travailleurs manuels, est en moyenne de 550 grammes par habitant. Il y a donc avec le chiffre de production une différence de près de moitié, 4 kilos environ par habitant, qui s'expliquerait par l'emploi d'une quantité de sucre correspondante dans les confitures, marmelades, compotes, etc., préparées industriellement.

En admettant même que chaque Français consomme annuellement les 10 kilos de sucre qui pourraient être maintenant sa part de la production nationale, cette quantité serait-elle suffisante ? Il nous semble qu'elle pourrait l'être pour un individu au repos, mais non pour un enfant ou pour un adulte **qui travaille**. Dans le cadre des restrictions totales actuelles, portant sur tous les éléments de la ration, y compris les légumes et les fruits dont la pénurie et la cherté limitent la consommation, une telle quantité approximative de sucre doit être considérée comme faible, et, pour les enfants et les travailleurs musculaires, même augmentée des suppléments, comme insuffisante. Cette insuffisance se traduit par la sous-alimentation, porte ouverte à toutes les infections, spécialement à la tuberculose, et par le moindre rendement du travail.

Le manque actuel de sucre est donc aggravé par le manque de produits de compensation dans une ration alimentaire diminuée totalement et dans tous ses éléments.

IX. — LEGISLATION

Nous allons aborder maintenant la question de la saccharine par rapport au sucre, par l'exposé et le commentaire des principales mesures législatives et administratives qu'elle a motivées, en France et à l'étranger.

EN FRANCE. — Avant les premières réglementations concernant la saccharine, son emploi frauduleux dans l'alimentation pouvait être poursuivi conformément à la loi du 27 mars 1851 (article 1^{er}), sur la falsification des denrées et boissons, et de la loi du 5 mai 1855 ayant le même objet, et être puni en application de l'article 423 du Code pénal.

Mais la communication de WORMS à l'Académie de Médecine, le 10 avril 1888, au sujet des troubles digestifs déterminés chez des diabétiques par l'usage de la saccharine, attira l'attention des pouvoirs publics. Le 21 avril suivant, le ministre du Commerce et de l'Industrie adressa au Président du Comité consultatif d'Hygiène publique une lettre, lui demandant de soumettre au Comité la question de savoir si la substitution de la saccharine au sucre dans l'alimentation avait des inconvénients pour la santé publique. Le 11 juillet suivant, le ministre du Commerce et de l'Industrie communiqua au Comité les délibérations du Conseil général du Nord, et de la Chambre de Commerce d'Abbeville, au sujet de l'emploi de la saccharine.

Le 13 août 1888, le Comité consultatif d'Hygiène publique, qui avait nommé une Commission, reçut le rapport présenté par trois de ses membres, qui avaient été chargés de contrôler les expériences antérieures sur la saccharine, et d'en faire de nouvelles, s'il le fallait. Les expériences avaient été faites par BROUARDEL, POUCHET et OGIER, respectivement aux laboratoires de physiologie de la Faculté des Sciences, de l'hôpital

Saint-Louis, et de toxicologie de la Morgue. Les rapporteurs proposaient de répondre au ministre du Commerce que la saccharine et ses préparations devaient être prosrites de l'alimentation. Leurs conclusions furent adoptées.

Le 16 octobre 1888, le Garde des Sceaux adressa aux Procureurs généraux une circulaire, et le 9 novembre 1888, le ministre du Commerce et de l'Industrie en adressa également une au sujet de la saccharine aux Préfets.

Et le 1^{er} décembre 1888, le Président de la République signa un décret prohibant en France la saccharine pour la préparation ou la conservation des substances alimentaires. L'entrée de la saccharine en France fut interdite.

Consulté de nouveau, le 20 avril 1891, le Comité consultatif d'Hygiène maintint ses conclusions sur la proscription de la saccharine de l'alimentation régulière, mais demanda que l'entrée en fût autorisée en France pour les usages thérapeutiques, sur la demande de droguistes ou de pharmaciens.

Le 11 janvier 1892 cependant, une loi interdisait l'entrée en France de la saccharine.

Ayant reçu communication par le ministre de l'Intérieur d'une pétition dans laquelle on affirmait l'innocuité de la saccharine, et pressenti à ce sujet, le Comité consultatif d'Hygiène publique, le 18 septembre 1893, confirma son avis d'interdiction de la saccharine dans l'alimentation, et la prohibition de l'importation.

Plusieurs années après, le 17 mars 1899, un député de Lyon, FLEURY-RAVARIN, déposa à la Chambre un projet de loi prévoyant la libre importation et l'emploi de la saccharine, moyennant un impôt. Ce projet, qui avait pour but, en introduisant la saccharine sur le marché, de mettre son prix de revient en rapport avec celui du sucre, fut repoussé.

Le 3 juin 1899, le ministre de l'Intérieur adressa au Comité consultatif d'Hygiène le texte d'un projet de loi et d'un exposé des motifs communiqués par le ministre des Finances, ayant pour but la réglementation de la fabrication, de la vente, et de l'emploi de la saccharine.

Sur le rapport de BROUARDEL, POUCHET et OGIER, le Comité consultatif d'Hygiène publique maintint ses conclusions antérieures.

Le 30 mars 1902, fut votée la loi de Finances, interdisant, par ses articles 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55 et 56, la saccharine pour tous les usages autres que les usages thérapeutiques, pharmaceutiques, ou la préparation des produits alimentaires.

La fabrication ne pouvait avoir lieu que dans des usines soumises à une surveillance des contributions indirectes, dont elles devaient supporter les frais.

La livraison devait se faire exclusivement aux pharmaciens, pour usages thérapeutiques et pharmaceutiques, et aux industries qui utilisaient ces substances à des usages autres que la préparation de produits alimentaires. Les pharmaciens devaient tenir un registre d'entrée et de sortie de la saccharine.

Les pénalités prévues par les articles 53, 54 et 55 de cette loi variaient de 500 francs à 10.000 francs d'amende, aggravés par la confiscation des objets saisis, et doublés en cas de récidive.

Le vote de cette loi n'avait, d'ailleurs, pas été obtenu sans discussion.

D'après un premier projet adopté par la Chambre, la saccharine ne pouvait être vendue par les pharmaciens sans ordonnance médicale; ils devaient inscrire, avec les ventes faites, les noms et demeures des acheteurs, et faire un relevé trimestriel des quantités reçues et vendues.

Au Sénat, le 27 mars, un membre de l'Assemblée, pharmacien, DUVAL, protesta contre les dispositions du projet qui feraient des pharmaciens les auxiliaires des agents des Contributions indirectes, appuyé par le Président du Sénat. Un amendement déposé par Maxime LECOMTE supprima l'obligation de l'ordonnance médicale. On renonça également au relevé trimestriel, et les pénalités prévues furent diminuées.

La loi fut enfin votée définitivement le 30 mars, dans la forme suivante:

ARTICLE 49. — Est interdit pour tous autres usages que la thérapeutique, la pharmacie et la préparation de produits non alimentaires, l'emploi de la saccharine ou de toute autre substance édulcorante artificielle possédant un pouvoir sucrant supérieur à celui du sucre de canne ou de betterave, sans en avoir les qualités nutritives.

ARTICLE 50. — La fabrication desdites substances ne peut avoir lieu que dans les usines soumises à la surveillance permanente du service des Contributions indirectes.

Les frais de surveillance sont à la charge des fabricants. Le décompte en sera arrêté annuellement par le ministre des Finances, d'après le nombre et le traitement des agents attachés à chaque usine.

ARTICLE 51. — Les quantités fabriquées sont prises en compte et la vente n'en peut être faite qu'à des pharmaciens pour les usages thérapeutiques ou pharmaceutiques.

En ce qui concerne les livraisons faites aux industriels qui utiliseront les substances visées à l'article 49 à des usages autres que la préparation de produits alimentaires, un règlement d'Administration publique déterminera les conditions de livraison et les justifications d'emploi.

ARTICLE 52. — Les pharmaciens sont comptables des quantités qu'ils ont reçues. Ils devront porter sur un registre spécial, coté et paraphé, les quantités livrées en nature, celles employées pour la préparation des médicaments, la date, s'il y a lieu, de l'ordonnance du médecin, avec son nom et son adresse, le nom et l'adresse du client à qui auront été livrées les substances en nature ou les médicaments composés avec lesdites substances.

Les infractions aux dispositions qui précèdent seront constatées et les procès-verbaux dressés dans les formes prévues par les lois et règlements sur l'exercice de la pharmacie.

ARTICLE 53. — Sera puni d'une amende de 500 francs au moins, de 10.000 francs au plus :

quiconque aura fabriqué et livré les substances désignées à l'article 49 en dehors des conditions prévues par la présente loi.

et quiconque aura sciemment exposé, mis en vente ou vendu des produits alimentaires (boissons, conserves, sirops, etc...) mélangés desdites substances.

La confiscation des objets saisis sera prononcée.

ARTICLE 54. — Des décrets détermineront les obligations des fabricants, ainsi que les formalités à remplir pour la circulation des substances désignées à l'article 49.

Les contraventions aux dispositions des décrets pris en exécution du présent article et du paragraphe 2 de l'article 51 seront punies d'une amende de 100 à 1.000 francs.

ARTICLE 55. — En cas de récidive, les pénalités édictées par les articles 53 et 54 ci-dessus seront doublées.

L'article 463 du Code pénal sera applicable même en cas de récidive aux délits prévus aux articles 53 et 54.

Le sursis à l'exécution des peines d'amende édictées par les articles 53 et 54 ci-dessus ne pourra être prononcé en vertu de la loi du 26 mars 1891.

ARTICLE 56. — Les dispositions contenues dans les articles 49 et 55 de la présente loi sont applicables à l'Algérie et aux Colonies.

Le 12 avril 1902, un décret était rendu en application de l'article 51 de la loi du 30 mars 1902. Il spécifiait les conditions de la fabrication et du commerce de la saccharine et des produits similaires.

Les premiers articles de ce décret concernaient surtout la surveillance du fabricant. L'article 10 réglait le commerce et la circulation de la saccharine de telle façon que le pharmacien n'avait pas besoin de pièce de régie pour son approvisionnement.

Un décret du 16 mai 1903 complétait celui du 12 avril 1902, en soumettant à une déclaration et au contrôle des Contributions indirectes les industries utilisant la saccharine à la préparation de produits non alimentaires.

Enfin, les peines prévues devaient être aggravées pour la loi du 30 mars 1902, par l'affichage du jugement prévu par l'article 15 de la loi du 1^{er} août 1905.

Deux nouvelles lois intéressant la saccharine furent votées, l'une le 26 décembre 1908, l'autre le 8 avril 1910.

La première, fixant le budget de 1909, frappait par son article 19, indépendamment des pénalités en vigueur, d'une amende de 1.000 frs. le kg. la saccharine ou les substances édulcorantes sous le coup de la loi de 1902 fabriquées, détenues, utilisées, vendues ou ayant circulé illicitement.

La loi du 8 avril 1910, par son article 41, assimilait aux édulcorants artificiels les substances qui, par une opération

simple, pouvaient être transformées en saccharine ou édulcorants analogues, et chargeait les Contributions indirectes de la perception de l'amende édictée par la loi du 26 décembre 1908.

Le 12 juillet 1916, une loi spécifia que la saccharine était comprise dans le tableau C de la liste des substances toxiques; elle devait être conservée par les pharmaciens dans une armoire séparée, et ne pouvait être vendue sans une étiquette de couleur spéciale, comme les poisons.

Un décret concernant l'application de cette loi fut pris le 14 septembre 1916.

Consulté sur la question de l'usage de la saccharine dans l'alimentation, le Conseil Supérieur d'Hygiène publique de France, dans sa séance du 29 janvier 1917, émit l'avis suivant : « On pourrait, sans inconvénient sérieux, au point de vue de l'hygiène, tolérer l'emploi de la saccharine, mais à la double condition que ce soit à titre provisoire, et seulement dans la préparation des boissons et denrées où le sucre n'intervient pas essentiellement pour sa valeur alimentaire. »

Le 14 février 1917, cependant, la Société de Thérapeutique émettait un avis défavorable à l'usage de la saccharine dans l'alimentation.

A la Chambre des Députés, le 1^{er} mars 1917, Emile VINCENT déposait un rapport au nom de la Commission d'Hygiène publique chargée d'examiner le projet de loi autorisant l'emploi de la saccharine et autres substances édulcorantes artificielles pour la préparation de certains produits de consommation; et le 8 mars, Léon PÉRIER émettait un avis sur le projet de loi au nom de la Commission de l'Agriculture.

Enfin, sous la pression du Directeur du Ravitaillement, la Société de Thérapeutique admettait, le 14 mars 1917, l'usage de la saccharine, pour des raisons non scientifiques, mais économiques.

POUCHET avait été désigné par le Conseil Supérieur d'Hygiène publique de France pour se mettre à la disposition du Ministre du Ravitaillement sur la question de la saccharine. Ce dernier avait invité POUCHET à préparer un projet de réglementation pour l'emploi de cette substance. Son rapport fut adopté par le Conseil Supérieur d'Hygiène le 7 avril 1917. Il préconisait :

1°) L'interdiction d'employer la saccharine :

a) dans les produits destinés aux enfants de moins de 15 ans, aux vieillards, aux malades.

b) dans les préparations pharmaceutiques, comme remplaçant le sucre.

c) dans les produits où le sucre entre comme aliment essentiel, ou dont la saveur sucrée étant très prononcée, la quantité de saccharine qui devrait y entrer serait trop forte.

2°) La division en 3 catégories des produits où l'édulcoration est nécessaire :

a) ceux pour lesquels la saccharine peut être autorisée, le sucre y entrant comme adjuvant, pour sa saveur : liqueurs, vins de liqueur (sauf en pharmacie), limonades, cidres et poirés, vins mousseux et eaux-de-vie; thés, cafés; boissons consommées dans les bars, maisons de thé, cabarets.

b) ceux pour lesquels la saccharine doit être interdite : boissons de ménage, cidres, bières et petites bières; confitures, gelées, marmelades, fruits confits, compotes de fruits; pâtisseries, cacaos, chocolats, laits condensés.

c) ceux où la saccharine serait interdite, mais qui au point de vue alimentaire pourraient disparaître sans inconvénient : sucreries, bonbons, etc...

La loi fut votée sans discussion le 17 avril 1917, admettant que des décrets pourraient autoriser, pendant la durée des hostilités, l'emploi de la saccharine pour remplacer le sucre dans la préparation des denrées ou boissons.

A la même date, le Ministre de l'Intérieur demandait dans une lettre à l'Académie de Médecine son avis au sujet de l'emploi de la saccharine, et lui adressait le rapport présenté sur ce sujet par POUCHET et adopté par le Conseil Supérieur d'Hygiène le 7 avril 1917. L'Académie renvoya la question à l'examen d'une Commission composée de GABRIEL, POUCHET, ROBIN, BOURQUELOT et GILBERT.

POUCHET déposa le rapport le 24 avril.

La discussion en eut lieu le 1^{er} mai, et le rapport, conforme aux conclusions admises le 7 avril par le Conseil Supérieur d'Hygiène publique de France, fut admis par l'Académie de Médecine.

Un certain nombre de décrets furent rendus ensuite, en application de la loi du 17 avril, à l'instigation des Ministres du Commerce et de l'Industrie, de l'Agriculture, du Ravitaillement et des Finances.

Le 8 mai 1917, un décret autorisait la vente libre de la saccharine, et son emploi dans les préparations alimentaires, conformément aux rapports admis par le Conseil Supérieur d'Hygiène et l'Académie de Médecine.

Le 20 juillet, était rendu un décret relatif à la vente de la saccharine.

L'impôt sur la saccharine était de 480 francs par kilogramme.

Signalons, le 8 août 1917 une circulaire du Ministre de l'Agriculture aux Agents du service de la Répression des fraudes; et le 16 avril 1918, un nouveau décret.

Ce régime devait durer 3 ans.

Le 22 octobre 1919, une loi maintenait la législation en vigueur pour 3 nouvelles années, à compter de la date de cessation des hostilités.

A l'expiration de ce délai, le 18 octobre 1922, était déposée à la Chambre des Députés par M. Justin GODART une proposition de loi ayant pour but de prolonger encore la même législation pour une nouvelle période de 3 années. Cette proposition ne fut pas adoptée, et la saccharine se trouva de nouveau soumise au régime de la prohibition établie par la loi de Finances du 30 mars 1902, mais continua à payer la taxe de 480 francs par kilogramme.

Le 16 novembre 1922, une proposition de loi tendant à rendre libre la fabrication et la vente de la saccharine, sous réserve d'une imposition de 400 frs. par kilog., reprenait l'exposé des motifs de la proposition de loi de 1899.

Le Ministre de l'Agriculture disait, dans une lettre du 27 mars 1923, que l'Académie de Médecine et le Conseil Supérieur d'Hygiène estimaient que la libre consommation de la saccharine serait dangereuse.

Et, le 11 juin 1923, le Conseil Supérieur d'Hygiène émettait un avis défavorable à l'entrée de la saccharine dans l'alimentation.

Cependant, le 29 juillet 1924, M. FLEURY-RAVARIN étant mort, la proposition de loi fut reprise par M. LOUIS CHAZETTE, député, et renvoyée à la Commission des Finances. M. CHAZETTE déposa également, au sujet de la législation de la saccharine, un amendement aux articles 74 à 86 du chapitre II du projet de loi n° 3841 portant ratification des décrets des 21 et 28 décembre 1926 codifiant la législation des Contributions indirectes. Cet amendement reposait sur les mêmes principes que le projet précédent, et tendait à porter à 625 frs. l'impôt sur la saccharine.

La saccharine resta ainsi sous le coup de la loi de 1902, jusqu'en 1940, et les divers textes législatifs et décrets la concernant se trouvèrent codifiés dans les articles 74 à 79 inclus, et les pénalités dans les articles 80 à 87 inclus du décret du 28 décembre 1926.

L'article 26 de la loi du 31 mars 1931 spécifiait que la saccharine et les autres édulcorants artificiels pouvaient être reçus et travaillés en franchise dans les établissements les utilisant à la préparation de papiers à cigarettes destinés à l'exportation, et ordonnait la séparation de la fabrication des papiers édulcorés et non édulcorés. Les contraventions devaient être punies d'amendes de 100 à 1.000 frs., doublés en cas de récidive.

Un décret était pris le 8 mai en application de cette loi.

Il devait être abrogé et remplacé le 29 mai 1932 par un nouveau décret ordonnant la fabrication séparée des papiers à cigarettes édulcorés destinés à l'exportation et de ceux destinés à l'usage intérieur. Pour les manquants après inventaire, un droit pouvait être perçu sur la base de 250 gr. de saccharine pour 100 kgs. de papier édulcoré.

Le 26 mars 1940, le Ministre de l'Hygiène adressait une lettre à l'Académie de Médecine, lui demandant son avis sur l'emploi de la saccharine dans l'alimentation.

Le 9 avril, le rapport favorable de M. LAPICQUE était adopté à l'Académie.

Et, le 24 du même mois, deux décrets permettaient l'emploi de la saccharine dans la préparation de certaines denrées et boissons (Journal Officiel du 2 mai 1940).

L'un établissait que l'emploi de la saccharine pouvait être

autorisé ou rendu obligatoire dans la préparation des denrées et boissons, laissant aux Ministres intéressés le soin d'en déterminer la liste, ainsi que les conditions de la vente et de l'utilisation de la saccharine.

L'autre décret, dans son article 1^{er}, précisait la liste des denrées et boissons où l'emploi de la saccharine était autorisé :

Vins mousseux; vins de liqueur (à l'exception de ceux destinés à la préparation des vins médicamenteux); cidres et poirés; eaux-de-vie; liqueurs (sauf pour les produits destinés à l'exportation); limonades; café et thé (boissons).

Par son article 2, ce décret suspendait, dans tous les cas où la quantité de saccharine expédiée ne dépasse pas 100 gr. à l'état pur, l'application des dispositions de l'article 10 du décret du 12 avril 1902, relatives à la circulation des substances édulcorantes artificielles. Demeuraient toutefois en vigueur les prescriptions des décrets des 16 mai 1903 et 29 mai 1932 concernant l'emploi des édulcorants artificiels dans la préparation de produits non alimentaires.

L'article 3 du même décret du 24 avril 1940 interdisait la détention de saccharine en quantité supérieure à 100 gr. de produit pur à quiconque ne se livre pas à une industrie ou à un commerce dans lesquels l'emploi ou la vente de cette substance est autorisé. Quiconque, pour les usages prévus à l'article 1^{er} en détiendrait plus de 100 gr. serait soumis aux dispositions du décret du 16 mai 1903. Etaient dispensées de ces obligations les personnes qui se bornent à revendre, au détail et par quantités inférieures à 100 gr. de produit pur, la saccharine dans l'état et sous la présentation même où elles l'ont reçue, ou qui se livrent uniquement à la vente au détail des denrées et boissons visées à l'article 1^{er} du décret.

L'article 4 de ce décret spécifiait que la saccharine devait être présentée au public en dissolution à 5 gr. au plus de produit pur, ou en comprimés à 0 gr. 025 au plus.

L'article 5 spécifiait que le produit devait être sous présentation scellée, étiqueté saccharine, avec la quantité ou la teneur en produit pur, et le nom du fabricant ou du revendeur. Les denrées ou boissons devaient porter l'étiquette « sacchariné » (sauf pour la vente au détail des boissons de café ou de thé).

L'article 6 exceptait des dispositions des articles 4 et 5 les préparations médicamenteuses en pharmacie.

Le 12 juillet 1940, les prix étaient fixés par décision du Comité de surveillance des prix (Journal Officiel du 17 juillet 1940).

La vente par les producteurs au groupement d'importation et de répartition des sucres était soumise aux tarifs suivants :

Comprimés à 0 gr. 025 en étui de 200: 7 frs 70;

Tablettes à 1 gr. en étui de 10: 13 frs 10;

Blocs à 10 gr. en étui de 10: 116 frs 50;

(Taxe à la production et d'armement comprises).

La cession aux utilisateurs et détaillants par le groupement d'importation et de répartition des sucres devait se faire aux tarifs suivants :

comprimés à 0 gr. 025 en étui de 200: 8 frs 45;

tablettes à 1 gr. en étui de 10: 14 frs 40;

blocs à 10 gr. en étui de 10: 128 frs;

(Taxe d'armement comprise).

Le prix au public était fixé pour les comprimés à 0 gr. 025 en étui de 200 à 11 frs. net.

Les frais de transport de cession par les groupements syndicaux aux utilisateurs ne devaient pas excéder 10 %.

Un rectificatif au décret du 24 avril 1940 était pris le 15 juillet; et le lendemain le droit de consommation était porté à 830 frs. par kg., en application de l'article 420 du Code des Contributions Indirectes.

Le 2 août était rendu un décret relatif à la répartition de la saccharine par le groupement d'importation et de répartition des sucres, en accord avec les utilisateurs, et par décision du Ministre Secrétaire d'Etat à l'Agriculture et au Ravitaillement.

Le 4 septembre était pris un décret (Journal Officiel du 6 septembre 1940), apportant des modifications à l'article 1^{er} du décret du 24 avril 1940. Par son article 1^{er}, ce nouveau décret autorisait jusqu'au 31 octobre 1941 l'emploi de la saccharine dans la préparation des :

Vins mousseux; vins de liqueur (excepté ceux destinés à

la préparation des vins médicamenteux); cidres et poirés: eaux-de-vie; liqueurs et sirops (sauf pour les produits destinés à l'exportation); limonades; café et thé (boissons); confiserie.

L'article 2 chargeait de l'application les Ministres de l'Agriculture et des Finances.

Le 16 décembre 1940 paraissait au Journal des Contributions Indirectes une circulaire administrative pour l'emploi de la saccharine pour la préparation de certains produits alimentaires.

La législation était étendue aux Colonies, pays de protectorat et pays sous mandat français le 16 janvier 1941, et y était appliquée le 12 février.

On peut voir, à travers toutes ces variations de la législation, que, si les pouvoirs publics ont demandé régulièrement aux Sociétés savantes compétentes leurs avis sur l'emploi de la saccharine dans l'alimentation, le souci de la santé publique inspirait fort peu les promoteurs des divers projets de loi. Ceux-ci, au service, soit des fabricants de saccharine, soit des industries sucrières, exploitaient simplement des données scientifiques, pour essayer de gagner le Parlement à leur cause.

Les premières mesures prises contre la saccharine le furent à l'instigation du Ministre du Commerce et de l'Industrie. La loi de 1902 était une loi de Finances, basée uniquement sur des considérations économiques. En 1917, lorsqu'on voulut modifier la législation en vigueur, on fit pression sur la Société de Thérapeutique, qui avait émis un avis défavorable. Et il est clair qu'après la période de tolérance qui suivit, ce sont seulement des raisons économiques qui motivèrent le retour au régime de prohibition.

Jurisprudence. — Comment la Justice interprétait-elle les lois concernant la saccharine ?

Les tribunaux, dans les cas de fraude, condamnaient à des peines d'amende légères, souvent avec sursis. En voici quelques exemples :

30 juillet 1898, à Grasse : 25 frs. d'amende. Sursis.

28 octobre 1898, Avignon : 50 frs d'amende.

7 novembre 1898, Autun : 16 frs. d'amende. Sursis.

12 décembre 1898, Chambéry : 25 frs. d'amende.

30 décembre 1898, Tournon : 30 frs. d'amende. Sursis.

29 décembre 1900, Compiègne : 100 frs. d'amende .

19 mars 1901 : confirmation par la Cour d'Amiens.

15 mai 1901, Cour d'Appel de Paris : 500 frs. d'amende.
(Va en Cassation).

Mais il semble que certaines Cours et certains Tribunaux ont prétendu émettre des avis scientifiques.

Le 8 janvier 1896, la Cour d'Appel de Lyon n'admettait pas que la saccharine fut une substance uniquement pharmaceutique.

Il en fut de même, le 18 juin de la même année, à la Cour de Cassation.

Le 8 février 1899, la Cour d'Appel de Riom, admettant, dans le cas qui lui était soumis, la réalité de la fraude, ajoutait qu'elle ne constituait pas l'emploi d'une substance nuisible à la santé.

Le 27 mars 1900, la 8^e Chambre correctionnelle du Tribunal de la Seine, jugeant un fabricant qui avait sacchariné du cidre, et avait averti sa clientèle que sa boisson était de fantaisie, l'acquitte, en ajoutant que la saccharine est inoffensive.

Après le vote de la loi de 1902, un jugement du 21 juin de la Cour d'Appel de Bordeaux est confirmé le 23 novembre 1902 par la Chambre criminelle de la Cour de Cassation.

Mais, par la suite, le 6 avril 1903, la 8^e Chambre du Tribunal correctionnel de la Seine prononce un acquittement, en se basant sur le fait que l'article 53 de la loi de 1902 admettait la culpabilité lorsque la fraude était commise « sciemment ». La Gazette des Tribunaux du 30 juin 1903 rendait compte de ce fait, et commentait cette cause d'inefficacité de la loi.

Le 15 mai 1903, le Tribunal de Saumur jugeait de même, pour le même motif.

Ainsi, la loi de 1902 pouvait être facilement tournée.

LEGISLATION A L'ETRANGER. — *En Allemagne.* — La saccharine fut d'abord réglementée par une loi inefficace du 1^{er} octobre 1898. Une loi fut votée le 7 juillet 1902, interdisant la fabrication des succédanés du sucre. Et par le règlement d'administration publique qui suivait, FAHLBERG, LIST et Cie, à SalbkeWesterhusen, étaient seuls autorisés à fabriquer de la saccharine. Le 10 mars 1916, le Chancelier d'Empire était autorisé par ordonnance à accorder des exceptions. Actuellement, la vente de la saccharine est libre en Allemagne.

En Italie. — L'importation et la fabrication de la saccharine furent prohibées par décret Royal du 27 septembre 1889, et par décret ministériel du 5 octobre 1889. Le 15 mai 1890, une loi interdisait l'importation et la fabrication de la saccharine et de ses dérivés. Le 4 février 1917, la saccharine était autorisée. Actuellement, la vente en est libre.

En Belgique. — En 1882 fut établi un règlement sur la vente des denrées alimentaires additionnées de saccharine. Une loi était votée le 21 mai 1888; la saccharine était frappée d'un droit de douane de 140 frs. par kg. Le 21 août 1901, une loi de douane interdit l'importation, la fabrication, la détention, la vente de la saccharine; des amendes de 1.000 à 5.000 frs. étaient prévues; un règlement pour la pharmacie était ajouté.

Au Luxembourg. — Une loi fut votée le 21 janvier 1903.

Au Danemark. — Le 14 avril 1903, une loi porta interdiction des succédanés du sucre.

En Hollande. — Au début on établit de forts droits d'entrée.

En Russie. — Après applications de mesures prises le 5 juin 1900, et du règlement du 26 février 1901, une loi, le 30 mars 1902, interdit la saccharine.

En Autriche. — La saccharine fut d'abord admise dans l'alimentation à titre de condiment. Le 20 avril 1898, un décret interdit l'importation de la saccharine et de ses dérivés.

En Grèce. — Il y eut les lois du 14-16 juin 1904.

En Tunisie. — Un décret fut pris le 18 février 1899.

En Espagne. — Il y eut d'abord de forts droits d'entrée sur la saccharine. Et, par décrets du 3 avril et du 19 novembre 1889, l'importation et l'introduction de la saccharine dans les aliments et boissons furent absolument prohibées. Une loi du 24 décembre 1903 interdisait l'importation et la production de la saccharine. Un règlement d'application était pris le 16 janvier 1904.

Au Portugal. — Dès le début on en prohiba l'importation, par décrets du 9 août 1886, du 23 décembre 1899, et du 17 décembre 1903.

En Angleterre. — En 1888, la saccharine fut prohibée dans la fabrication des bières. Un décret fut pris le 8 novembre 1905, sur la saccharine, la sucramine et les succédanés du sucre. Les droits étaient équivalents à 1250 frs. Actuellement la vente en est libre.

Aux Etats-Unis. — La production et la vente furent d'abord libres. En 1911, le Gouvernement des E. U. (Département de l'Agriculture) fit entreprendre des recherches sur la question. En 1912, l'usage de la saccharine était interdit par une loi, pour la raison qu'elle occasionne des troubles et constitue par son emploi dans les conserves, une tromperie, le public croyant qu'il s'agit d'une forme de sucre.

En résumé, la saccharine, dans les pays étrangers comme en France, a été prohibée presque partout depuis le début pour des raisons économiques principalement; depuis la guerre de 1914-1918, les différentes législations se sont orientées vers une tolérance relative, surtout dans les périodes de manque de sucre.

X. — CE QUI PEUT ETRE FAIT POUR LA SOLUTION DE CE PROBLEME

La substitution de la saccharine au sucre présente donc, s'additionnant, deux sortes d'inconvénients : ceux de la saccharine, comprenant ceux qui lui sont propres, et ceux qui lui sont communs avec les autres condiments; et ceux de la suppression ou de la diminution des apports en sucre.

Nous avons vu ces deux questions déjà, chacune séparément. Nous avons conclu, en ce qui concerne la saccharine, qu'il n'y a pas d'inconvénient grave à son emploi, même prolongé, à doses modérées, chez la plupart des individus sains. En ce qui concerne le sucre, nous avons vu qu'il n'était pas indispensable sous la forme actuelle, et pouvait être remplacé par d'autres hydrates de carbone, mais ne devait pas être supprimé sans cette compensation nécessaire.

Jusqu'à présent, la législation a sagement protégé le public contre cette spoliation que constituerait une diminution excessive du sucre.

Mais cela sera-t-il toujours possible ? Cela suppose un minimum de sucre, et ce minimum peut manquer. Quelle solution adopter dans ce cas ?

Développer la substitution au sucre des fruits et légumes à saccharose, où on le trouve sous sa forme naturelle. C'est la mieux adaptée d'ailleurs à l'organisme, puisqu'elle lui évite les inconvénients dûs à la forme du sucre, caries dentaires, et à son abus, irritations intestinales, l'ingestion des fruits et légumes étant forcément plus limitée que celle du sucre cristallisé de l'industrie. L'organisme y trouve, de plus, le supplément d'avantages que peut donner une alimentation naturelle, riche en vitamines.

On pourrait également développer la consommation des autres hydrates de carbone. Sous l'Empire, pendant le Blocus Continental, alors que le sucre d'importation manquait, n'utilisait-on pas les sucres de lait ?

On pourrait surtout substituer, dans un certain nombre de produits alimentaires, les glucoses saccharinés.

Le glucose, en effet, est très comparable au saccharose au point de vue constitution chimique, au point de vue digestibilité, au point de vue valeur alimentaire. Sa saveur est un peu moindre : celle du sucre étant 10, elle est de 6 ou 7. Pour y suppléer, il est possible de le sacchariner. Les doses de saccharine nécessaires seraient faibles : 1 pour 1.000 seulement, ce qui réduirait dans de fortes proportions les inconvénients possibles de l'usage de la saccharine. Au point de vue saveur, ce mélange donnerait un produit de saveur aussi intense que celle du sucre du commerce, et aussi semblable que possible. En raison de sa consistance, il pourrait être employé dans un grand nombre de produits alimentaires.

Mais cette suggestion, qui n'est pas absolument nouvelle, puisque FAHLBERG l'avait déjà appliquée, n'est valable que dans la mesure où il pourrait y avoir des glucoses. Nul n'ignore que, dans les circonstances actuelles, cela aussi est problématique, les glucoses étant transformés en alcools destinés aux industries de guerre.

M. KLING indique une nouvelle source de glucoses : les marons d'Inde.

De toutes façons, l'emploi des glucoses saccharinés devrait être aussi surveillé que celui des autres substances alimentaires, saccharinées ou non.

Et la réglementation ou la législation qui pourrait en codifier la fabrication et l'usage, devrait être provisoire, jusqu'au retour à une alimentation normale.

En plus de cette législation, il nous semble qu'il conviendrait d'instruire le public de ces substitutions, et de la valeur alimentaire des produits qu'il consomme. Un étiquetage mentionnant le saccharinage, avec les doses, et la quantité de sucre soustrait pourrait être rendu obligatoire.

Ainsi, en principe, les apports en sucre ou en produits comparables pour la suffisance et l'équilibre alimentaire étant assurés, il n'y a pas d'inconvénient à l'usage de la saccharine aux doses édulcorantes habituelles.

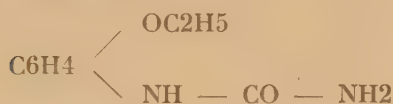
L'opinion que nous nous sommes faite du problème de la saccharine et du sucre concorde d'ailleurs avec d'autres, particulièrement autorisées. Et nous ne croyons pas qu'il puisse

y avoir une meilleure garantie que celle donnée par la conclusion de M. le Professeur TANON qui écrit : « Il semble donc logique de conclure que la saccharine, aux doses actuelles (0.025 milligrammes par pastille) n'est pas toxique, et qu'elle paraît pouvoir être autorisée sans dangers dans les ménages, car elle l'est pour les sirops, les bonbons et les gâteaux, et l'on n'a jamais entendu parler jusqu'ici, d'un accident ou même d'un inconvénient résultant de l'emploi de ces produits. Elle ne serait utilisée et mise en vente, en dehors des indications de maladie, que dans le cas où le sucre manquerait ».

Depuis longtemps, on a préconisé un succédané de la saccharine, qui cependant n'a rien de commun avec elle, en dehors de sa saveur, la dulcine, ou sucrol. Nous devons aborder cette question, car elle est d'importance, comme on le verra.

La dulcine est une carbamide. C'est la paraphénétolurée. Cet uréide résulte de la condensation de la paraphénétidine et de l'urée chauffées à molécules égales en vase clos, à 160°.

Sa formule est :



Elle se présente sous la forme d'aiguilles incolores, inodores, et de saveur très sucrée, 200 à 250 fois plus forte que celle du sucre, pure, plus agréable que celle de la saccharine. Elle est soluble dans 80 parties d'eau à 15°, 50 parties d'eau bouillante, 25 d'alcool. Son point de fusion est 173°.

On la recherche par la réaction de Morpruggo et de Jorissen, qui consiste à produire, par solution dans l'acide nitrique et addition d'eau, des cristaux rouges briques de para-éthoxy-nitrophénylurée rappelant au microscope ceux d'acide urique.

Dans le commerce, on trouve parfois la dulcine mélangée avec de la saccharine. Le mélange a un pouvoir sucrant plus grand que les deux pouvoirs sucrants additionnés, et une saveur plus agréable que celle de la saccharine pure.

Mais la dulcine étant une carbamide, n'a rien de commun avec la saccharine qui est une imide.

En raison de sa saveur sucrée comparable, elle a été préconisée en France, de 1914 à 1918, et BARDET la recommandait à la Société de Thérapeutique en mars 1918.

A cette époque, sa toxicité était différemment appréciée. D'après KOBERT, elle paraît extrêmement faible. Il en est de même d'après HOUBEN et d'après COHN. UGLOW l'étudia en 1917 en Russie, et précisa en partie sa toxicité, avec la formation de méthémoglobine.

M. KLING, Directeur du Laboratoire municipal, en a récemment repris l'étude, et dans des travaux remarquables, a démontré nettement le danger de l'emploi de cette substance. Ayant expérimenté sur des souris, des cobayes, des chiens, il a précisé, avec les doses toxiques, les troubles cliniques et les lésions anatomo-pathologiques occasionnés.

Pour l'emploi de doses toxiques fortes, les résultats de M. KLING correspondent à ceux de KOBERT. Les chiffres de toxicité obtenus sont analogues : 1 gr. 25 par kilogramme de souris, 2 gr. par kg. de cobaye, les doses élevées n'ayant pas d'effet plus rapide.

Mais la partie des expérimentations de M. KLING qui a porté sur l'action des doses faibles quotidiennes répétées sur 12 chiens, a donné des résultats qui ne concordent pas avec ceux de KOBERT.

La mort semble survenir pour des doses totales voisines chez tous les animaux, de l'ordre de 3 gr., quel que soit leur temps de répartition. M. KLING fait ainsi ressortir le « caractère cumulatif et insidieux de cette intoxication ».

Il distingue les signes objectifs en : 1°) dégoût précoce pour les aliments renfermant de la dulseine; 2°) vomissements de bile constants; 3°) amaigrissement. Il y a du subictère en cas de lésions hépatiques; mais en cas de lésions rénales, l'albuminurie est inconstante.

Au point de vue anatomo-pathologique, les lésions diffèrent suivant le rythme de l'intoxication. Pour les intoxications fortes, les lésions hépatiques dominent avec la surcharge graisseuse et une pigmentation ocre abondante. Pour les intoxications plus lentes, les lésions rénales dominent avec le délabrement cellulaire. Pour les intoxications faibles, on constate dans tous les viscères des lésions hémorragiques diffuses avec pigmentation ocre.

Aussi peut-on conclure, avec M. KLING, à la prohibition absolue de la dulseine dans l'alimentation.

CONCLUSIONS

Nous limitant au point de vue pratique de la substitution de la saccharine au sucre dans l'alimentation, nous adoptions les conclusions suivantes :

1°) La saccharine n'a aucune valeur alimentaire.

2°) Son emploi, même prolongé, à doses modérées, environ 0 gr. 10 par jour, sous forme de saccharine neutralisée, avec les aliments et boissons, est sans inconvénient notable pour la plupart des individus sains.

3°) Son emploi chez la femme enceinte et chez la femme qui allaite doit être limité à cette dose et surveillé.

4°) Son emploi chez le nourrisson est contre-indiqué.

5°) Son emploi chez certains malades, dyspeptiques, porteurs d'ulcères gastriques ou duodénaux même anciens, et néphritiques, doit être surveillé, selon la gravité du cas, le plus ou moins grand degré de tolérance digestive ou de perméabilité rénale.

6°) Le sucre du commerce n'est pas indispensable absolument dans l'alimentation, mais sa suppression ou sa diminution doivent être compensées par l'apport d'autres hydrates de carbone, en quantité correspondante pour la valeur nutritive.

7°) Les glucoses saccharinés nous paraissent constituer le produit alimentaire le plus comparable au sucre, tant pour la saveur que pour la valeur nutritive.

Vu

Le Doyen :
BAUDOUIN

Vu

Le Président de la Thèse :
TANON

Vu et Permis d'Imprimer

Le Doyen de la Faculté des Sciences
chargé des fonctions de Recteur de l'Académie de Paris
CH. MAURAIN

BIBLIOGRAPHIE

- ABELES. — *Gaz. hebd. de Vienne*, 1887, n° 24.
- ADUCCO (V.) et MOSSEO (U.). — *Gazz. d. Clin. Torino*, 1886, XXIII, 264, 374, 401.
- *Archives pour la Science médicale*, XIX, n° 22, 407. Turin 1886.
- *Communication à l'A. de M. de Turin*, 15 mai 1886, in *Gaz. clinique de Turin*, 1886, n° 14 et 15.
- *Arch. ital. de biol. Turin* 1886, VII, 158, 171.
- *Arch. per le sc. méd. Turin* 1885, 86, IX, 407-422.
- ALTHAUSEN (T.-L.) et WEYER (G.-K.). — *Proc. of the Soc. for Exper. Biol. and Med.* 35 : 517-519, janv. 37.
- APPLETON. — *Chimie et industrie*, sept. 1923.
- ARON (H.). — *Arch. f. Kinderh* 95 : 151-158, 1932.
- ATTFIELD JOHN. — London 1889 Wilson, Salomon et C° 16 p., 8°.
- BABONNEIX (L.). — *Gaz. des hôp.*, 108 : 591-592, 1^{er} mai 1935.
- BARDET. — *Bull. Gén. de thérap.*, 1918, II, 1037, 13 mars.
- BARGIONI (C.). — *Riv. ital. di therap. ed ig. Piacenza*, 1888, I, 35, 68.
- BECHT. — *J. of pharmacol*, 16, 155, 1921.
- Ber. Dtsch. Chem. ges.* — 12, 469. Berlin.
- BEST. — *München Med. Wchnschr.*, 1917, 1231, 64.
- BEYER. — *Chim. ind.*, T. XII, 52, 1924.
- BLEYER (B.) et FISCHLER (F.). — *Biochem. ztschr.* 238 : 212-215, 31.
- BLODGETT (S.-H.). — *Méd. Rec. N. Y.*, 1920, XCVII, 521-523.
- BLUMGART (H.-M.). — *Medicine* 10 : 1 feb. 1931.
- BONFIGLIO (S.). — *Gior. d. r. Soc. ital. d'ig. Milano* 1903, XXV, 209-214.

- BONJEAN (E.). — *Bull. soc. chim. biol. Pa.* 1922, IV, 322-328. Also: *Mar. seille Med.*, 1922 LIX, 770. Also: *Rev. d'hyg. Pa.* 1922, XLIX, 50-79.
- *Ann. d'Hyg. Paris* 1899, 3s, XLI, 237-241.
- BORNSTEIN. — *Centralbl. f. d. Krankh. d. Harn. und sex. org.* Leipz. 1898, IX, 287, id : *Arch. f. Verdauungskr. Berl.* 1888 — 9 — IV, 199 — 201 id : *Verhandl. d. Cong. f. innere med. Wiesb.*, 1898 — XVI, 138 — 148.
- *Hayem, Rev. des sciences méd.*, n° 104, 15 oct. 1898, p. 505.
- *Zeit. anal. chem.* XXVII, 167.
- *Z. Klin. Med.*, 40, 208, 1900.
- Brit. M. J. London.* — *Préparations de la saccharine*, 1891, I, 1248 — 1250.
- BROUARDEL (P.). — *Ann. d'Hyg. Paris* 1904, 4 s, 1, 385-406.
- BROUARDEL et OGIER. — *Rec. d. trav. Com. consul. d'hyg. pub. de France* 1891. Melun 1892, XXI, 278-282.
- BROUARDEL POUCHET et OGIER. — *Ann. d'Hyg. Paris*, 1888, 3 s. XX, 300-318.
- BROUARDEL et POUCHET. — *Rec. des trav. du Com. consul. d'Hyg. pub. de France*. T. XVIII, 1888, p. 380.
- BRUYLANTS (G.). — *Bull. Aca. roy. de Méd. de Belgique*. Bruxelles 1888, 4 s., II, 492-502.
- *Journal de Pharm. et Chimie*. 1888, 1^{er} octobre, p. 292.
- Bull. A. de M.* — 19, 3^e série, 498-509, 1888.
- 1888, XX, 72.
- XIX, 408.
- 1888 — 2 s., XX, 32-40.
- Bull. gén. de Thérap. Paris.* — 1917-1918, 3 s. 169, Tome I, p. 462; 426. Tome II, p. 1037.
- BURGE (W.-E.). — *Science N. Y. et Lancaster*. Paris 1918, n. s., XLVIII, 549.
- BURATSCHENKO. — *Farmazeft* 1899, VII, 1130.
- CAMERON (H.-C.). — *Diseases of Children*, 1926, 101.
- CAPPARONI (A.). — *Gazz. d. Osp. Milano* 1893, XIV, 1516-1518.
- CARLINFANTI et SCALBA. — *Boll. chim. farm. Milano* 1912, 505; 541; 580; 613.

- CARLSON (A.-J.), ELDRIDGE (C.-J.), MARTIN et FORAN. — *J. Metabolism Research Morristown*. N. Y. 1923, III, 451-475.
- CASSINIS (V.) et BRACALONE (L.). — *Glor. di med. Milano* 76 : 431-443 1928.
- CAYLA. — *Paris-Bordeaux*, 1902, 5°, p. 511.
- CECCHERELLI. — *Boll. chim. farm. Milano* 1915.
- *Riv. d'ig. et san. publ. Torino* 1914, 446-464.
- CHUCHE. — *Rev. gén. de clin. et de thérap.* 1888, 5 janv.
- CLÉMENT. — *Allgemeine med. Centralzeitung*, LXXV, 1887 et *therapeutische Monatshefte*, oct. 1887.
- COHN (G.). — *Die organischen geschmacks stoffe* 825-826.
- COLIN. — *L'Europe médic.*, 25 fév. 1939, n° 10, p. 43.
- CONDELLI. — *Boll. chim. farm. Milano* 1913, 639-646.
- *Boll. chim. farm. Milano*, 1914, 97-102.
- DAFERT (F.-W.). — *Arch. f. Chem. und Mikrosk. Wien* 1914, 43-48.
- DANILOFF (A.-A.) et KRESTOWNIKOFF (A.-N.). — *Arbeits physiol.* 5 : 537-548. 1932.
- DEBRUNNER (H.) et FROSCH (L.). — *Fortschr. d. Med. Berl.* 1922, XL, 266-268.
- DE LA PUERTA Y RODENAS (G.). — *Cong. intern. de Méd. C. r. Madrid* 1904. Sect. de physio. 2. 5.
- DE POMIANE (Ed.). — *Europe médic.*, n° 13, mai-juin 1937, id. n° 2, avril-mai 1938.
- DESCHÉEMACKER. — *Echo médical du Nord*. Lille 1898, II, 170-175.
- DOBREFF (M.). — *Arch. f. Hyg. Münch. et Berl.* 1925, XCV, 320-330.
- DOUGALL (J.). — *Glasgow M. J.* 4 s., XXIX, 292-295.
- DUJARDIN-BEAUMETZ. — *Bull. Acad. de Méd. Paris* 1888, 2 s., XX, 7.
- DURAND (H.). — *J. Indus. et Engin. chem. Easton*. Paris 1913. 987 — 989.
- DURAND. — *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, n° 9, 1^{er} mars 1935, p. 341.
- EGASSE. — *Bull. gén. de Thérap. etc...* Paris 1888, CXV, 337-350.
- ELOY C. — *Gaz. hebdom. de Méd. Paris* 1888, 2 s., XXV, 306-309.
- *Union médicale* 17 avril 1886, n° 140, p. 25.
- *Union médicale* octobre 1881.

- ELSAESSER et KOHLSCHUTTER. — *Deutsche Arch. f. Klin. méd.* août 1887, p. 179, T. XI, n° 178.
- Encyclopedia Britannia.* — *New volumes* XXXIII, 51.
- FAHLBERG. — *American chemical journal*, I, p. 170, II p. 181, 1879.
- *Journal de Pharmacie et chimie*, p. 216, 1887, 5^e s. XV.
- FAHLBERG et IRA REMSEN. — *American chemical journal* I, p. 426. 1879.
- *Berichte der Deutschen chemischen gesellschaft* T. XII, p. 469. 1879.
- FAHLBERG et LIST. — *Brochure Leipzig* 1883.
- FANTUS (B.) et HEKTOEN (L.). — *J. Am. Pharm. Ass. Easton. Pa.* 1923, XII, 318-323.
- FEILER (K.). — *Militärarzt Wien* 1915, 263-266.
- FICHTER (F.). — *J. Soc. chem. Ind.* T. 48, 329, 1929 et *Chim. Ind.* T. 23, 1431. 1930.
- FISCHER. — Berlin 1887, p. 47.
- FISHER, HIRTZIG et KING. — *Proceedings Society Exp. Biol. and Med.* 30 p. 651, 1933.
- FISHER et RABROW. — *Thérapeutische Monatschrifte*, oct. 1887. n° 10.
- FISHLER et SCHROTER. — *Deutsche Med. Wchnschr.* 61 : 1354-1358, 23 août 1935.
- FOGLIA (V.-G.). — *Rev. soc. argent. de biol.* 13 : 385-389, 1937 et *compte rendu soc. de biol.* 127 : 694-695. 1938.
- FOLIN. — *U. S. A. Dép. of Agricult. Report* 94. Government printing office Washington 1911.
- FOURNIE. — *Lyon médical*, 1887, LVI, 544-549, 511.
- FRITSCH (V.). — *Arch. f. chem. und Mikrock.* Wien 1918, XI, 57; 95; 158.
- FUJUMOTO (K.). — *Mitt. a d. méd. Akad. zu Kioto* 9: 139-145, 33.
- GANS (E.). — *Berl. Klin. Wchnschr.* 1889, XXVI, 281-283. id : *Deutsche Méd. ztg. Berl.* 1889, X, 447-449.
- GARIEL, ROBIN et AL. — *Bull. Acad. de Méd. Paris* 1917, 3 s., 538-542; 511; LXXVII, 559, Tome II.
- GIRARD (C.). — *Les falsifications alim. en 1881.* 4° Paris 1882.
- *Revue d'Hyg. Paris* 1888, X, 609-619.

- GOUILLON (F.). — *La Pharmacie*, Paris 1902, VI, 161-168; IV 101; VII, 199; et 1900, 10 et 75.
- GRESHOFF (M.). — *Nederl. Tijdschr. v. Geneesk.* Amst. 1906, I, 1373-1384. *ibid.* 1906, II, 192-197.
- GRUNDFEST (K.). — *Zentralbl. f. innere Med.* Leipz. 1921, XLII, 234.
- GUNTHER EINMAHL. — *La semaine dentaire* n° 38. 20 sept. 1936.
- GUPTA (B.-M.). — *Indian méd. gaz.* 70 : 512-515. Sept. 1935.
- HAARMANN (W.). — *Biochem. ztschr.* 282 : 406-418. 1935.
- HABER, FISHER, RABOW. — *Ther. Meh.* 1887. 395.
- HALPHEN. — *J. de Pharm. et chimie*, Paris 1900, 6 s, XII, 12-14.
- HAMBURGER (H.-J.) et de VRIES. — *Nederl. Tijdschr. v. Geneesk.* Amsterd. 1906, I, 762-788. *Ibid.* I, 1560-68.
- HARAMAKI (K.). — *Ztschr. f. phys. und diätet. Therap.* Leipz. 1922, XXVI, 183-186.
- HEDLEY (F.). — *Brit. Med. J.* London 1888, I, 296.
- HEIJERMANS (L.). — *Nederl. Tijdschr. v. Geneesk.* Amst. 1905, 2 r., XLI, d. 2, 1782-1786.
- HEITLER (M.). — *Wien med. Woch.* 70, 1920, 1050, 1839.
— *Wien méd. Wchnschr.* 1920, LXX, 1781-1790.
— *Wien Klin. Wchnschr.* 1922, XXXV, 935-937.
- HELLMANN (P.). — *München med. Wchnschr.* 1922. LXXIX, 968.
- HENSEL (S.-T.). — *J. Am. Pharm. Ass. Easton.* Paris 1918, VII, 607-609.
- HERTER. — *U. S. A. Dép. of Agric. Report.* n° 94. Washington 1911.
- HESTLER. — *Wien Med. Wschr.* 1920 n° 23.
— *Wien Med. Wschr.* 1920 n° 44.
- HIRTZIG (W.-M.). — *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.* 31. 935-938. May 1934.
- HOGARTH (R.-G.). — *Brit. M. J.* London 1897, I, 715.
- HONG (H.-T.). — *Med. brief Saint-Louis* 1908, 572.
- HOUBEN. — *Fortschritte der Heilstoffchemie* II, Abt. 2, Berl. 1932. p. 920.
- HUYGENS. — *Diss Amsterdam* 1890, ou in *Hyg. Rdscht.* 234. 1891.

- ICHOK (G.). — *Paris-Médical* 20 mai 1939. n° 20, p. 332. CXII.
- JAKSCH. — *Mothnagels spez Pathol. in Thérapie I*, 358, 1897.
- JAVORSKI. — *Malys. Jber* 20, 251, 1890.
- JESSEN (F.). — *Arch. f. Hyg. Munch. u. Leipz.* 1890, X, 64-80.
- JOACHIMOGLU. — *Z. artztl. Fortbildg* 14, 249, 1917.
- KASTLE (J.-H.). — *Marine Hosp. Serv. Hyg. Laborat. Bull.* Wash. 1906. 31-35.
- KELLER (A.). — *Cent. f. innere. méd.* Leipz. 1898. VIII, XIX, 797-804.
Also : *Reichs méd. auz.* Leipz. 1898, XXIII, 473.
- KESSLER (A.). — *Tung-chi med. Monatschr.* Shanghai 1925-26, I, 28-37.
- KLING, BOVET et MME RUIZ. — *A. de M.* Paris, 4 fév. 1941.
- KLOSTERMANN et SCHOLTA. — *Ztschr. f. Untersuch d. Nahrungs und Genussmittel.* Berlin 1916, 67-78.
- KOBERT. — *Lehrbuch der Intoxikationen.* Berlin 1906, 2, 120.
- KOHLSCHUTTER et ELSAESSER. — *Dtsch. Arch. Klin. Med.* 41, 178.
- KRAL (J.) et CABRERA SANCHEZ (B.). — *Casop. lesk-cesk* 73 : 1333-1335.
nov. 1934. id. *Rassegna di med. appl. lavoro, indus.* 6 : 58-60,
fév. 1935.
- KUGLER. — *Bull. gén. de thérap.* Paris 1888, CXIII, 10-15. Séance
11 janv.
— *Bull. mém. Soc. de Thér.* Paris 1888, 10-15.
- KUSAKU. — *Ber. Physiol.*, 39, 746, 1927.
- LAIRD (D.-A.). — *J. Indus. Hyg.* 15 ; 89-97, mars 1933 et *M. Rev. of. Rev.*
janv. 1931, 37, 14-26.
- Lancet.* — London 1888, II, 76.
— London 1917, 483, 2.
- LAPICQUE (M.). — *Bull. A. de M. Paris.* Sce du 9-4-40. An. 104, T. 123.
n° 13 et 14, p. 287.
- LEBEAU (P.) et COURTOIS (G.). — *Traité de pharm. chim.* T. II fasc. 1,
p. 672 et T. I, p. 1122.
- LEHMANN (K.-B.). — *Arch. f. Hyg.* 10, 81, 1890.
— *Arch. f. Hyg.* 101 : 39-47, 1929.
- LEINOFF (H.-D.). — *J. A. M. A.* 105 : 1759. 30 nov. 1935, n° 22 B.

- LEPINE (R.). — *Mem. et compte rendus de Soc. méd. de Lyon* 1888-89, XXVIII, P. 2, 130-132.
- LERRIGO (A.-F.) et WILLIAMS (A.-L.). — *Analyst.* 52: 377-383. juil. 1927.
- LEYDEN. — *Berlin. Deutsche med. ztg.* avril 1886.
- *Wochenschrift*, Berl. avril 1886.
- Attestation délivrée à MM. Fahlberg et List sur l'innocuité de la saccharine. Berl. juil. 1886.
- LIEBREICH et LANGGAARD. — *Comp. de pharmacologie*, p. 2247. Berl. 1887.
- LITTLE (J.). — *Dublin J. M. Sc.* 1888, LXXXV, 493; 542; 559.
- *Tr. Royal Ac. M. Ireland*, Dublin 1888, VI, 59-61.
- LOEPER (M.) et LEMAIRE (A.). — *Europe méd.* n° 15 oct. 1937.
- LINDO (D.). — *Chem. News*, London, 1888 LVIII, 155.
- LUTH. — *Berl. Klin. Wschr.* 1906, 280.
- LYKACHEV (M.-M.) et ROMANOV (S.-V.). — *Mosk. M. J.* 1924, pt. I, 6-9.
- Lyon médical.* — LVII, 1888 p. 244.
- MAGIDSON et GORBATSCHOW. — *Berl. dtsh. chem. ges.* 56, 1810, 1923.
- MANQUAT. — *Traité de Thér.* p. 518 à 520. 1917.
- MATHEWS (S.-A.) et Mc GUIGAN. — *J. Am. M. Ass. Chicago* 1905, XIV, 844-847.
- Mc GUIGAN. — *Dietet. et Hyg. Gaz. N. Y.* 1906, 75. *ibid.*: 193-196.
- Mc KIE PHYLLIS (V.). — *J. Soc. Chem. Ind.* London 1921. XL, 150-152 T.
- MERCIER (P.). — *Bull. et mém. soc. de méd. pratique*, Paris 1888, 288-305.
- MEYER (H.-H.) et DURIG (A.). — *Oesterr. San-Wees.* Wien 1914. 577-580.
- MILLS (C.-A.). — *Arch. of. Internat. med.* XLVI, 582.
- MIYADERA (K.). — *Ztschr. f. phys. und diätet. Thérap.* Leipzig. 1922, XXVI. 232.
- MOLEC (I.). — *Bratisl. lek. listy.* 18 : 196-201. mai 1938.
- *Bratisl. lék. listy.* 19 : 90-93, mars 1939.
- Moniteur scientifique du Docteur QUESNEVILLE.* — août 1886.
- Sept. 1886, p. 1057.
- MORITA (M.). — *Nagasaki. Igakkwai Zassi* 14 : 1481-1483. 1936.

Nederl. Arch. f. Hyg. 1889, 555.

NENCKY (L.). — *Gaz. lek. warszawa* 1898, 2. s. XVIII, 945-947.

NEUMANN (R.-O.). — *Arch. f. Hyg.* 97, 272, 1926.

— *Hyg. inst. Kiel*, 1900.

— *Munchen med. wchnschr.* 1901, XLVIII, 1061-1063, sec. also supra, Bornstein.

— *Technic gemindebl.* nr 17, 5 déc. 1923.

— *Arch. f. Hyg. Münch. et Berl.* 1925. XCVI, 265-276.

NIXON (J.-A.). — *J. of the Roy. Sanitary Instit.* sept. 1934, p. 90.

NORD-THOMSON (J.-P.). — *Cpte rendu du Cong. intern. de Genève* 1908 : de la conf. de Bruxelles 1908.

OSMAN (A.-A.). — *Proc. Roy. Soc. med. sect. odont.* 24 : 11-18 juin 1931. T. 2. p. 1103.

— *Lancet* I : 243-244, janv. 1931.

PARCHKIS. — *Wien med. wschr.* 1890, 346.

PATON (J.-H.-P.). — *Edinburgh med. J.* 1931, 468 et 1932, 556.

PATRIZI (M.-L.). — *Boll. d. Soc. ital. di biol. sper.* 6 : 611-615, 1931.

PAUL (C.). — *Bull. A. de M.* 20, 3^e sér., 32, 1888.

— *Bull. et mém. Soc. de thér.* Paris 1888. 201-211.

— *Bull. A. de M.* Paris 1889, 2 s., XXII, 91.

— *Semaine med.* 1888, 272.

— *Bull. et mém. Soc. de thér.* Paris 1888. 152-160.

PAUL (Th.). — *Jour. de pharm. Belgique*, 13 mars 1921.

PAZIENTI. — *Boll. chim. farm. Milano* 1915, 97-102.

PELIGOT. — *Cptes. rend. de Ac. des Sc.* p. 918 LXXXIX et XC p. 1141-1879-1880.

PENNY (D.-L.) et KLENK (C.-L.). — *Med. Times* N. Y. 1924. LII, 200-203.

PERTUSI. — *Gio. pharm.* Torino 385, 1911.

PETSCHKE (A.) et ZERNER (T.-J.). — *Centralbl. f. d. ges. thér.* Wien, 1899, VII, 323-334.

— *Semaine méd.* 10 juil. 1887.

PIETRA-SANTA (J. de). — *Paris Hyg. usuelle* 1900, VI, 22-24.

PLUGGE (P.-C.). — *Nederl. Tijdschr. v. Geneesk.* Amst. 1888, XXIV, 2 r., 2 d, 569-577.

— *Schmidt's Jahrb.* 221, 1889, 140.

- POLLATSCHEK (A.). — *Pest. med. chir. Presse.* Budapest 1887, XXIII, 829-833.
- *Z. f. Therapie* n° 9, 1887.
- *Breslau aerztl. ztschr.* 1888, X, 28.
- POUCHET (G.). — *Paris médical* 1918, 273-275.
- *Rev. d'Hyg.* Paris 1917, XXXIX, 302-306.
- PRON (L.). — *Rev. gén. de clin. et de thér.* 43 : 710, 2 nov. 1929.
- Publ. Health News.* — *Trenton* 1918-19, 113.
- RANDOUIN (L.) et MILHAUD (F.). — *Cpte rendu Soc. de biol.* 129: 1026-1030, 1938.
- REMSEN IRA. — *Cptes rendus de la Soc. de Chim. allem.*
- REMSEN et BURTON. — *J. Am. chem. Soc.* T. XI, 403, 1890.
- REY. — *Thèse de pharm.* Lyon 1889.
- RICHMOND (H.-D.) et HILL (C.-A.). — *J. Soc. chem. Indus. London* 1919, 8-10.
- *J. de Pharm. chim.* XVIII, 374, 1918.
- *J. Soc. chem. Indus. London* 1918. XXXVII, 246-249.
- RICHMOND et ROYCE. — *Analyst London* 1918, 402-404.
- RIEGLER (E.). — *Arch. f. expér. Path. und pharmakol.* Leipz. 1894-5 XXXV, 306-308.
- ROGER et GARNIER. — *Arch. med. exp.* 19, 1907, 497.
- ROSS (H.-C.). — *London. John Murray Bd.* 1-4, 1911-1914, vol. 3, p. 84.
- *Brit. M. J. London* 1915, 552.
- ROTHENFUSSEK (S.). — *Ztschr. f. Untersuch. d. Nahrungs und Genussmittel.* Berl. 1911, 216-219.
- RUGER (C.). — *Gesundheit, Frankf. A. M.* 1888, XIII, 241.
- SALKOWSKI (M.). — *Arch. de Virchow* 1886, V, 146.
- *Arch. de Virchow* 110, 613 et id. 1886 T. CV, 146.
- *Arch. f. Path. Anat., etc...* Berl. 1887 CX, 613.
- *Arch. de Virchow* 120, 325, 1890.
- SCHACHTER (M.). — *Nancy. Med. Inf.* 44: 320-324, nov. 1937, also *J. de Méd. Paris* 58: 73-74, 27 janv. 1938.

- SCHMITT (C.). — *Cpte rendu Soc. de biol. Paris* 1901. 373-375. 53.
- SCHWARTZ. — *Fermentforsch* 7, 282, 301, 1924.
- SCHWRAZENBERG (L.). — *Arch. latino-am. de pédiat.* 21: 554, 631, 1927.
- SCOFONE (L.). — *Gior. d. r. Acc. di med. di Torino* 1904, 4 s., X, 613-617.
- SHOWALTER (E.). — *Ztschr. f. Untersuch d. Nahrungs und Genussmittel*, Berl. 1919, XXXVIII, 185-194.
- SMITH (A.-H.). — *Med. Rec. N. Y.* 1889. XXXVI, 541.
- STADELMANN. — *Brochure Heidelberg* 1886.
- STAUB. — *Heubner Handbuch der Expérimentellen Pharmakologie Ergänzungswerk*, 3, 48-60, 1937.
- STAUB (H.) et STAEHELIN (R.). — *The medical Press and Circular* 11-11-36. vol. CXCHII, n° 5088.
- STEHLE. — *J. of biol. chem.* 39, 403, 1919.
- STEVENSON (T.-L.) et WOOLDRIDGE (L.-C.). — *Lancet London* 1888, II, 958.
- STOKVIS. — *Leç. de pharmacothérapie* vol. II, p. 378. Paris 1898.
- STUTZER. — *Jour. de Pharm. allemand-américain* n° 14. 1885. N. Y.
— *Centralbl. f. Med. Wissensch*, 1886 n° 4.
- SUNABA (Y.). — *Mitt. a. d. med. Akad. zu Kioto* 17 : 338, 1936.
- SYLLABA. — *American journ. Physiology*, 90, 535, 1929.
— *Casop. lék. česk* 68 : 1393-1397, 11 oct. 29.
— *Guy's Hosp. rep.* 80 : 230-233, avril 1930.
- TESTONI (G.). — *Ztschr. f. Untersuch d. Nahrungs und Genussmittel*. Berl. 1909, 577-587.
- THEVENON (L.). — *J. de Pharm. et chim.* Paris 1921. 7 s., XXIII, 215 et 1920, 7^e série, XII, p. 421.
- THOMSON AND FINDLAY. — *Clin. study and Treatment of Sick children* 561, 1933.
- THURSFIELD AND PATERSON. — *Diseases of children* 3 rd. Ed. 1934.
- TORTELLI (M.) et PIAZZA (E.). — *Ztschr. f. Untersuch d. Nahrungs und Genussmittel*. Berl. 1910. 489-494.

- UGLOW (W.-A.). — *Arch. f. Hyg.* 92, 331, 1923-24.
— *Arch. f. Hyg.* 95, p. 89, 1925.
— *Arch. f. Hyg.* 97: 272-274. 1926.
- UHTHOPF (J.) et MORAGAS (G.). — *Quim. ind.* V, 207, 1928 et *chim. ind.* XXII, 103, 1929.
- VERSCHAFFELT. — *Pharmaceutisch Weekbl.*, 1915, 37.
- VIGIER. — *Gazette hebdomadaire de médecine et clinique*. Paris 1886, n° 47.
- VON EWEYK (C.). — *Ztschr. f. phys. et diätet. Thér.* Leipz. 1922. XXVL 276-278.
- VON NOORDUN. — *Zucker Krankheit* 392, 8, 1927.
- WALLACE (W.-H.-S.). — *Pub. Health* 49: 84-89, déc. 1935.
- WIDDICOMBE (J.-H.). — *J. Physiol.* London 1902, XXVIII, 175-180.
- WILSON, SALOMON et C°. London 1888. Brochure.
- WINDISCH (R.). — *Ztschr. f. angew-chemie*, Berl. 1901, XIV, 444.
- WORMS. — *Bull. A. de M. Paris* 1888, 2 s., XIX, 498-512.
-

Imprimé par R. FOULON
29, rue Deparcieux, Paris xiv^e
